

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

PHARMAKODYNAMISCHE UND PHARMAKOKINETISCHE
UNTERSUCHUNGEN NACH EINMALIGER INTRAVENÖSER
VERABREICHUNG VON DIGOXIN BEI HERZGESUNDEN

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich der Medizin vorgelegt

von Ulrike von Moltke
aus Dahn

Mainz 1980

1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

PHARMAKODYNAMISCHE UND PHARMAKOKINETISCHE
UNTERSUCHUNGEN NACH EINMALIGER INTRAVENÖSER
VERABREICHUNG VON DIGOXIN BEI HERZGESUNDEN

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich der Medizin vorgelegt

von Ulrike von Moltke
aus Dahn

Mainz 1980



Dekan: Professor Dr. med. H. Leithoff
1. Gutachter: Professor Dr. med. H.J. Gilfrich
2. Gutachter: Professor Dr.med. G.G. Belz
Tag der mündlichen Prüfung: 11. März 1981

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
<u>A. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG</u>	1
<u>B. PATIENTEN UND METHODE</u>	3
1. Patienten	3
2. Meßmethodik der Digoxinblutspiegel- bestimmung (Radioimmunassay)	4
3. Pharmakodynamische Meßmethodik	10
a) Versuchsablauf	10
b) Impedanzkardiographie	11
c) Druckmessung	14
d) Sphygmogramm	14
e) Bestimmung des Gefäßwiderstandes	15
f) Bestimmung der Herzzeitintervalle	15
g) Bestimmung der Kontraktilitätsparameter	16
h) Auswertung der Kurven	17
4. Statistische Auswertung	19
a) Berechnung der Mittelwerte und Gesamtmittelwerte	19
b) Differenzwerte und Signifikanz- prüfung	19
<u>C. ERGEBNISSE</u>	20
1. Digoxinblutspiegel	20
2. Kardial-hämodynamische Größen	22
a) Systole	23
b) Diastole	24
c) Austreibungszeit	25
d) Herzfrequenz	26
e) Schlagvolumen	27
f) Herzminutenvolumen	28a

3. Blutdruckverhalten	29
a) Arterieller Druck	29
b) Mittlerer arterieller Druck	32
c) Zentralvenöser Druck	33
4. Peripher-häodynamische Größen	34
a) Gesamter peripherer Widerstand	34
b) Pulswellengeschwindigkeit	36
5. Vergleich im Zeitverlauf Digoxin-	38
blutspiegel/Wirkung	
a) Kardial-häodynamische Parameter	39
aa) Linksventrikuläre Austreibungs-	39
zeit	
bb) Systole	41
cc) Diastole	43
dd) Herzfrequenz	45
ee) Schlagvolumen	47
ff) Herzminutenvolumen	48
b) Blutdruckverhalten	50
aa) Arterieller Druck	50
bb) Mittlerer arterieller Druck	52
cc) Zentralvenöser Druck	53
c) Peripher-häodynamische Parameter	55
aa) Gesamter peripherer Widerstand	55
bb) Pulswellengeschwindigkeit	58

<u>D. DISKUSSION</u>	59
----------------------	----

<u>E. ZUSAMMENFASSUNG</u>	72
---------------------------	----

<u>F. TABELLEN</u>	75
--------------------	----

<u>G. LITERATUR</u>	87
---------------------	----

A. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Seit WITHERING (73) Ende des 18. Jh. die Wirkung des Fingerhutextraktes bei Patienten mit Oedemen systematisch untersuchte, nahmen und nehmen die Herzglykoside eine zentrale Stellung in der Behandlung der Herzinsuffizienz ein. SCHMIEDEBERG (60) wies vor ca. 90 Jahren darauf hin, daß das Herz der zentrale Angriffspunkt der Glykoside ist. Durch die heute möglichen modernen Herzkatheteruntersuchungen wurde eine Digitaliswirkung im Sinne eines positiv inotropen Effektes (1,41) nachgewiesen. Diese wurde von WEISSLER et al (68- 70) sowie durch CARLINER et al (9) durch die nicht invasive Messung der systolischen Zeitintervalle bei Herzkranken und Gesunden bestätigt. Erste Untersuchungen zur Pharmakinetik der Herzglykoside wurden mit Hilfe des mit Tritium markierten Glykosids durchgeführt und zwar vor allem von DOHERTY et al (11 - 15) und MARCUS et al (37, 38). Anhand dieser Untersuchungen wurde auch aufgezeigt, daß die einzelnen Digitalispräparate in unterschiedlichem Maße resorbiert werden. Ebenso wurde die Verteilung des Digoxins vom Blut ins Gewebe, sowohl in ihrem zeitlichen Ablauf als auch in ihrem quantitativen Ausmaß untersucht. Schließlich seien noch Untersuchungen über die Elimination und den Metabolismus erwähnt. Diese erfolgt teils unverändert über die Niere wie bei Strophanthin und hauptsächlich bei Digoxin, teils durch metabolischen Abbau in der Leber und Ausscheidung bzw. Wiederresorption der Abbauprodukte über Galle und Darm, wie es vor allem für das Digoxin zutrifft (26, 45, 74).

Durch die von SMITH et al (61) angegebene radioimmunologische Bestimmung des Digoxinspiegels wurden weitere Fortschritte in der Kenntnis der Pharmakokinetik des Digoxins erzielt. Relativ

zahlreiche Untersuchungen wurden auch zum Vergleich Digoxinblutspiegel-toxische Wirkung (3,17,20,48,64) weniger zum Vergleich Digoxinspiegel-therapeutische Wirkung gemacht. Fast gar nicht wurden bisher Untersuchungen über den Vergleich Blutspiegel-periphere Wirkung, d.h. Wirkung am Gefäßsystem durchgeführt, die früher nicht berücksichtigt wurde, heute jedoch in einzelnen Berichten (5,41) nachgewiesen wurde. Das Ziel unserer Untersuchungen sollte sein, Beziehungen aufzustellen:

1. zwischen Digoxinblutspiegel und positiv inotroper Wirkung, gemessen anhand der impedanzkardiographisch ermittelten Kontraktilitätsparameter wie Systole, Austreibungszeit usw.
2. zwischen Digoxinblutspiegel und peripherer Wirkung, hier wurde hauptsächlich der totale periphere Widerstand betrachtet.
3. Feststellung einer Dissoziation zwischen peripherer und kardialer Wirkung.

Methodisch wurde zur Bestimmung der Digoxinblutspiegel die radioimmunologische Methode angewandt. Zur Erfassung der Kontraktilitätsparameter bedienten wir uns der Impedanzkardiographie (2,22,28,55), die außerdem eine nicht invasive Bestimmung des Herzminutenvolumens (23-25,27) erlaubt. Ziel der Studie war es, bei herzgesunden Versuchspersonen unter der Anwendung dieser Methoden nach einer einmaligen intravenösen Gabe eines Digoxins den zeitlichen Verlauf der Digoxinwirkung bei gleichzeitiger Bestimmung des Glykosidplasmaspiegels bis zum Erreichen des Pseudoequilibriums nach 6 Stunden aufzuzeigen. Um die erwähnte, vermutete Beziehung zwischen Blutspiegel und peripherer Wirkung zu untersuchen, war es notwendig, den peripheren

Gesamtwiderstand (5,43,51) und darüber hinaus die Pulswellengeschwindigkeit (56) zu messen. Es wurde ein Protokoll von kardialen und peripheren Kreislaufgrößen aufgestellt, die in bestimmten kurzen Zeitabständen und insgesamt über eine Dauer von 6 Stunden gemessen wurden. Zur Erfassung der kardialen Hämodynamik haben sich die Herzzeitwerte, sowie das Schlagvolumen, der arterielle und zentralvenöse Druck als auch das Herzminutenvolumen bewährt.

B. PATIENTEN UND METHODE

1. Die Untersuchung wurde an einem Kollektiv von 9 hospitalisierten, männlichen Patienten im Alter von 23-49 Jahren durchgeführt. Das Durchschnittsalter betrug 34,5 Jahre. Bei keiner der Versuchspersonen war eine vorherige Digitalismedikation erfolgt. Eine Herzerkrankung war durch klinische Untersuchung, EKG und Röntgen der Thoraxorgane ausgeschlossen worden. Da Digoxin fast ausschließlich unverändert über die Niere ausgeschieden wird, wurde die endogene Kreatininclearance bestimmt, deren Mittelwerte im Normbereich lagen. Ebenso wurden die Elektrolyte Na, K und Ca gemessen, da K und Ca einen Einfluß auf den Digitaliseffekt haben. Auch hier lagen normale Verhältnisse vor. Bei keinem der Patienten bestand demnach eine Einschränkung der Nierenfunktion. Im folgenden wird eine tabellarische Aufstellung der Patienten gegeben, aus der auch die Diagnose zu ersehen ist.

Pat.	Name	Gew. (kg)	Größe (cm)	Diagnose
1	M.H.	65	168	Hypertonie
2	St.L.	67,6	178	Ulcus ventr.
3	V.K.	72	176	chron. aggr. Hepat.
4	B.A.	71	171	Diabetes mell.
5	B.H.	83	182	Pneumonie
6	B.A.	66	169	Virusinfektion
7	C.G.	67,5	168	Bronchopneumonie
8	M.M.	77	193	synkopale Anfälle
9	W.W	91,6	181	Colitis ulcerosa

Zu Patient Nr. 2 und 3 ist zu bemerken, daß durch die vorliegende Lebererkrankung keine Beeinflussung der Höhe des Digoxinspiegels zu erwarten ist. da im Falle des Digoxins die Leber bei der Elimination keine entscheidende Rolle spielt(39). Erstens ist die Ausscheidung in die Gallenflüssigkeit gering. Zweitens findet man das Digoxin unverändert in der Galle. Bei dem Patienten Nr. 2 bestand keine portale Hypertension, so daß auch von dieser Seite keine Beeinflussung der Meßergebnisse zu erwarten war. Eine entzündliche Komponente war ebenfalls zur Zeit der Untersuchung nicht nachweisbar.

2. Methodik der Digoxin-Blutspiegelbestimmung (Radioimmunassay)

Lange Zeit waren für die Beurteilung einer Glykosidtherapie bzw. toxischer Glykosideffekte ausschließlich klinische Parameter wie das Auftreten von Herz-

rhythmusstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Sehstörungen maßgebend. Infolge der niedrigen Glykosidkonzentration im Serum, die im Bereich von ng/ml liegt, war eine Bestimmung auf chemischem Wege nicht möglich. 1966 beschrieben LOEWENSTEIN et al (35) erstmals eine Methode zur Messung von Glykosidspiegeln im Plasma mit Hilfe von markiertem Rubidium. MEDZIHADSKY et al (40) und ein Jahr später auch BROOKER et al (6) gaben eine enzymatische Bestimmungsmethode an. Nachdem BUTLER et al (7,8) 1967 die Erzeugung von Antikörpern gegen ein an Rinderalbumin gekoppeltes Digoxin gelungen war, wurde eine radioimmunologische Bestimmung der Digoxinspiegel möglich. Die heute angewandte Methode folgt weitgehend der von SMITH et al (61) angegebenen Beschreibung. Damit war eine sensitive, genaue (0,2 ng/ml, Standardabweichung 3-4%) und spezifische Bestimmung (66) gefunden worden.

Das Prinzip, von dem es mittlerweile verschieden geringfügig voneinander abweichende Ausführungen (19,29,30,46) gibt, kann folgendermaßen beschrieben werden:

Einem Ansatz, der den Antikörper enthält, wird unmarkiertes Glykosid mit dem Patientenserum und eine bestimmte Menge ^3H -markiertes Glykosid zugesetzt. Es findet eine Antigen-Antikörper-Reaktion statt, indem der Antikörper das markierte und das unmarkierte Digoxin in gleichem Verhältnis bindet, wie sie im Ansatz vorliegen. Der Überschuß wird an dextranbeschichtete Kohle gebunden und abzentrifugiert. Das Verhältnis der Radioaktivität eines Ansatzes, in dem alle Antikörper mit markiertem Glykosid besetzt sind, zu der Aktivität der Versuchsprobe, ermöglicht eine quantitative Bestimmung des Glykosidgehaltes im Blutplasma.

Als Reagenzien bzw. Stammlösungen wurden bei unserer Untersuchung verwendet:

I. inaktives Digoxin (für Eichkurve)

Standardlösungen wurden hergestellt:

- a) 5ng/ml
- b) 10ng/ml
- c) 20 ng/ml
- d) 50 ng/ml

II. Dextran Norit Aktiv-Kohle Gemisch

III. Phosphat Puffer ph=7,4

IV. aktives Digoxin

V. Antikörper

VI. Albumin-Puffer

Zunächst wurden also die Standardlösungen aus inaktivem Digoxin zwischen 5 und 50ng/ml hergestellt. Für jede Digoxinbestimmung wurden diese Lösungen 1:10 mit Phosphat-Puffer verdünnt, so daß die Konzentrationen dann von 0,5 - 5ng/ml reichten. 0,5 ml dieser Standardlösungen wurden zu 0,5 ml Leerplasma, das weder Digoxin noch Radioaktivität enthielt, in Plastikröhrchen hinzugefügt. Zu jeder Probe wurden 0,05 ml ³H-markiertes Digoxin und 0,05 ml Antikörper gegeben.

Zur Bestimmung des Digoxingehaltes im Plasma des Patienten wurden diesem 5 ml Blut in einer Spritze entnommen, die mit Heparin durchspült war. Das Blut wurde anschließend zentrifugiert, das Serum abpipettiert und bis zur Verwendung eingefroren. Im folgenden wurden alle Röhrchen d.h. die mit Standardlösungen beschickten und die mit der Probe des Patienten, gut gemischt und 30 min. bei 25 C° im Wärmebad geschüttelt. Um das freie vom gebundenen Digoxin zu trennen, wurden zu jedem Röhrchen 0,5 ml Dextran-Kohle gegeben. Das Ganze wurde nochmals gut gemischt und für 15 min. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Während dieser Zeit kam es zur selektiven Bindung des freien Digoxins an die

Dextrankohle.

Ohne Antikörper werden durch die Kohle über 90 % des ^3H -markierten Digoxins absorbiert. Zur Kontrolle wurde trotzdem eine Probe ohne Antikörper mitbestimmt. Alle Röhrchen wurden danach bei maximaler Geschwindigkeit 20 min lang zentrifugiert. Nach dem Zentrifugieren wurde der Überstand in ein Zählglas geschüttet. Als Szintillationsflüssigkeit wurde INSTA-GEL verwendet (PACKARD INSTRUMENTS). Die nach dem Dekantieren in den Röhrchen verbleibenden Tropfen wurden mit Hilfe einer Pasteur-Pipette aufgesogen und ins Zählglas geblasen. Zusätzlich wurden noch zweimal 4 Zählgläser gerichtet, die enthielten:

1,0 ml Puffer

0,5 ml Plasma

Plasma-Wert

0,05 ml ^3H -Digoxin

10,0 ml Instagel

1,5 ml Puffer

0,05 ml ^3H -Digoxin

^3H -Wert

10,0 ml Instagel

Die Gläschen wurden zur Messung der Radioaktivität in einen Flüssigkeitsszintillationszähler (PACKARD TRI CARB LIQUID SZINTILLATION SPEKTROMETER MODELL 3380) gestellt. Die Impulse jeder Probe wurden 10 min lang gezählt. Die Korrektur des Löschfaktors zur Berechnung der Zerfallszahl der Radioaktivität pro min wurde durch Hinzufügen eines internen ^3H -Standards mit bekannter Zerfallsrate in jeder Probe vorgenommen.

Zur Erstellung der Eichkurve wurde die anschließende Berechnung vorgenommen. Zunächst wurden folgende Mittelwerte berechnet,

Mittelwert Plasma

Mittelwert ^3H

Mittelwert Plasma - Löscheffekt

Dann wurde die Differenz Mittelwert Plasma-

löscheffekt minus Mittelwert Plasma gebildet.

Der Mittelwert ^3H wurde durch diese Differenz

dividiert. Das Ergebnis wurde als Faktor F

bezeichnet, mit dem die Plasmawerte korrigiert wurden.

Mit Hilfe eines Rechenprogramms wurde aus den

gezählten Impulsen das gebundene Digoxin in

Prozent jeder Probe der Standardlösungen be-

rechnet. Es folgte die graphische Darstellung

der Eichkurve auf halblogarithmischen Milli-

meterpapier. Auf der Ordinate wurde das ge-

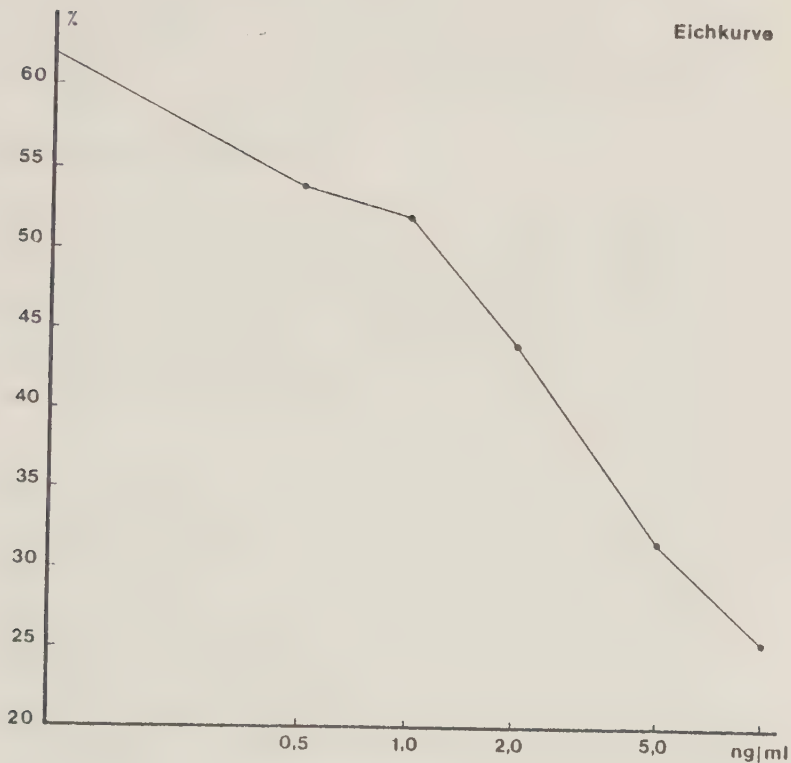
bundene Digoxin in Prozent aufgetragen, auf der

Abszisse die Digoxinkonzentration in ng/ml..

Aus der berechneten Prozentzahl konnte anhand

dieser Kurve der Digoxinspiegel abgelesen werden.

Im Anschluß sei zur Verdeutlichung eine Eichkurve aufgezogen.



Beispiel einer Eichkurve zur Ermittlung der Digoxin-konzentration. Auf der Ordinate ist die Bindung (in %) der ^3H Digoxinmenge an den Antikörper aufgetragen. Auf der Abszisse wird die jeweilige Digoxin-konzentration in ng/ml logarithmisch aufgetragen.

3. Pharmakodynamische Meßmethodik

a) Versuchsablauf

Die Versuchspersonen kamen morgens um 8 Uhr zur Untersuchung. Die Messungen und Registrierungen wurden in einem speziell für die Untersuchungsreihe hergerichteten Bett vorgenommen. Der Patient lag während der Dauer der Messungen ruhig und entspannt auf dem Rücken. Die Raumtemperatur betrug ca. 24-25 C°.

Zunächst wurden zur Feststellung der Ausgangswerte und der Nulllinien Kontrollregistrierungen vorgenommen. Dann wurde dem Patienten über einen zuvor gelegten Venenkatheter 1 mg Digoxin (Lanicor^R) i.v. gespritzt. Die Injektion dauerte weniger als 1 min. Die Registrierungen wurden nach folgenden Zeiträumen vorgenommen:
10, 20, 30 min., 1. 2. 4. 6 Std.

Nach 30 min. 1, 2, 4 und 6 Std. wurde jeweils nach der Registrierung eine Blutentnahme durchgeführt. Nachdem zunächst 2 ml Blut aus dem Katheter verworfen wurden, wurden 5 ml Blut in einer mit Heparin durchspülten Einmalspritze entnommen. Das Blut wurde anschließend zentrifugiert und das Serum abpipettiert. Bis zur Digoxinspiegelbestimmung wurde es im Kühlschrank aufbewahrt.

Über einen Monitor wurden folgende Parameter mit einem RESEARCH RECORDER, ELEKTRONICS FOR MEDICINE, MOD DR 8 simultan zu den angegebenen Zeitpunkten aufgezeichnet, die zur Messung bzw. weiteren Berechnung dienten:

1. EKG
2. Impedanz-EKG
3. Phonokardiogramm
4. Femoralispulskurve
5. arterieller Druck
6. zentralvenöser Druck

Das Impedanzkardiogramm wurde mit einem Impedanzkardiographen IFM/ MINNESOTA, MOD. 303 A aufgezeichnet. Die Kurven wurden mit Hilfe eines photographischen Verfahrens auf Papierstreifen aufgezeichnet. Der Papiervorschub betrug 30 mm/sec. Der Abstand zwischen zwei Zeitlinien entsprach 0,04 sec.

b) Impedanzkardiographie

Bei der Impedanzkardiographie (22-24, 47,62) handelt es sich um eine nicht invasive, so gut wie nicht belastende Meßmethode zur Bestimmung verschiedener kardiophysiologischer Parameter, wie vor allem Kontraktilitätsparameter. Aber auch eine unblutige Bestimmung des Herzminutenvolumens (24) ist möglich.

Die Impedanzkardiographie beruht auf dem physikalischen Prinzip der Messung aller Teilwiderstände für einen hochfrequenten Wechselstrom. Sie bildet somit einen Scheinwiderstand, der abhängig ist von der Frequenz, der Kapazität, der Induktivität und dem Ohmschen Widerstand (28). Da sich der Thoraxwiderstand hauptsächlich durch Volumenverschiebungen ändert (22), diese wiederum durch die Herzaktionen bedingt sind, also zyklisch ablaufen, ist mit Hilfe eines Differentialquotienten die gleichzeitige Bestimmung von Schlagvolumen und Herzzeitintervallen möglich.

Zur Ableitung des Impedanzkardiogramms wurden, wie von KUBIZEK (23,24) angegeben, vier biegsame selbsthaftende Metallelektroden angelegt und zwar je zwei um den Hals des Patienten (Abstand 3 cm) und zwei um die untere Thoraxapertur (gleicher Abstand). Durch

die zwei äußeren Elektroden wurde ein konstanter sinusförmiger Wechselstrom von 100 kHz mit der Stromstärke 4 mA geschickt. An den inneren Elektroden trat dadurch eine Spannungsänderung auf, die Impedanz, die Z_0 entspricht, das digital vom Impedanzkardiographen angezeigt wurde. Diese elektrischen Spannungsänderungen waren proportional der Blutverschiebung im Thorax, die durch die Herzaktion bedingt war. Weiterhin wurde der erste Differentialquotient dz/dt ermittelt. Die Registrierung erfolgte in respiratorischer Ruhelage, um durch die Atmung bedingte Volumenveränderungen weitgehend auszuschließen, so daß solche nur herzbabhängig sind.

Die rechnerische Ermittlung des Schlagvolumens erfolgte nach der von KUBIZEK (21,22) angegebenen Formel:

$$SV = K \cdot \frac{L^2}{Z_0^2} dz/dt \cdot T$$

K = spez. Blutwiderstand (135 Ohm)

L = innerer Elektrodenabstand in cm

Z_0 = Thoraximpedanz zwischen den inneren Elektroden (Ohm)

dz/dt = zeitl. Änderung der Impedanz (Ohm/sec)

T = linksventrikuläre Austreibungszeit (sec)

Das Herzminutenvolumen wurde nach der Formel

$$HMV = SV \cdot HF$$

berechnet.

Die Kammersystolen- und Diastolendauer wurden aus dem EKG und dem Phonokardiogramm gemessen, und die links-

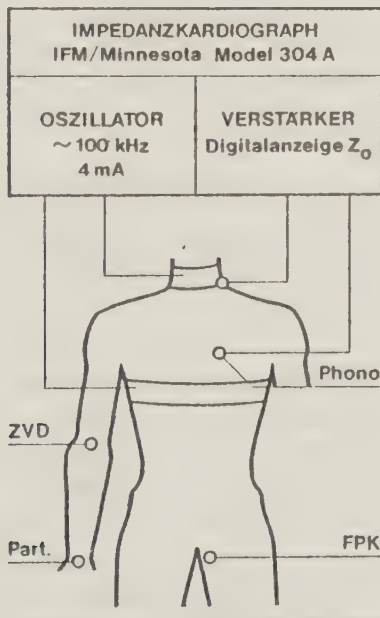
ventrikuläre Austreibungszeit aus der dz/dt -Kurve ermittelt.

1. S = Dauer der gesamten elektromechanischen Systole
2. D = Dauer der Diastole
3. T = linksventrikuläre Austreibungszeit

Die Herzfrequenz wurde berechnet über die Pulsperiodendauer

$$\begin{aligned} \text{PPD} &= S + D \\ \text{HF} &= \frac{60}{\text{PPD}} \end{aligned}$$

Zur Verdeutlichung folgt hier eine Skizze der Versuchsanordnung:



(mod. n. Pawera 46)

c) Druckmessung

Zur Messung des arteriellen und zentralvenösen Druckes wurde ein Druckwandler STATHAM P 23 DB verwendet.

Beim arteriellen Druck wurden der systolische und der diastolische, sowie der arterielle Mitteldruck bestimmt. Der systolische und der diastolische Wert P_s und P_d wurden direkt aus der aufgezeichneten Kurve abgelesen. Der arterielle Mitteldruck $\bar{P}_{art}$ wurde rechnerisch ermittelt.

$$\bar{P}_{art} = \frac{P_s - P_d}{3} \quad (\text{bei blutiger Druckmessung})$$

$$\bar{P}_{art} = 0,43 (P_s - P_d) + P_d$$

(indirekter Messung nach WEZLER und BOGNER) (71)

d) Sphygmogramm

Die Aufzeichnung der Femoralispulskurve FPK erfolgte sphygmographisch mit einem kapazitiven Pulsabnehmer (FLAG-ADAPTER NR. 933) mit konstantem pneumatischem Andruck.

Die Femoralispulskurve diente zusammen mit der dz/dt -Kurve zur Errechnung der Pulswellenlaufgeschwindigkeit Δt . Diese wiederum benötigte man für die Errechnung der Pulswellengeschwindigkeit nach folgender Formel:

$$PG = \frac{L}{\Delta t} \quad (\text{m/sec})$$

Δt ist meßbar als Abstand zwischen dem Beginn der

linksventrikulären Austreibungszeit und dem Beginn des Steilanstieges der Femoralispulskurve. L ist die von der Pulswelle in der Zeit Δt durchlaufene Strecke, die von dem Projektionspunkt der Aortenklappe auf die Thoraxwand bis zum Auflagepunkt des Meßfühlers der FPK über der Femoralis in der Leistenbeuge gemessen wurde.

e) Bestimmung des totalen peripheren Widerstandes

Zur Bestimmung der peripheren Wirkung des Digoxins ist dieser Parameter gut geeignet, da er den Kontraktionszustand der präkapillären Widerstandsgefäße widerspiegelt, der für die Größe der Kapillarperfusion verantwortlich ist.

$$TPR = \frac{\bar{P}_{art} - ZVD}{V_{sec}} \quad \text{const (dyn sec cm}^{-5}\text{)}$$

$\bar{P}_{art}$ = mittl. art. Druck (mmHg)

ZVD = zentralven. Druck (mmHg)

V_{sec} = Auswurfvolumen/sec. errechnet durch $\frac{HMF}{60}$ (cm³/sec)

const = Umrechnungsfaktor für 1mmHg = $1,3332236 \cdot 10^{-2}$ dyn cm⁻²

f) Bestimmung der Herzzeitintervalle

Diese wurde schon weiter vorne gestreift. Zur Bestimmung der Systolen- und Diastolendauer S und D wurde die Registrierung des EKG und des Phonokardiogramms herangezogen. Darüber hinaus wurde mit Hilfe der dz/dt -Kurve die linksventrikuläre Austreibungszeit bestimmt. Zur Registrierung des EKG diente ebenfalls der Impedanzkardiograph. Die Kurve entspricht in etwa einer üblichen Extremitätenableitung.

Zur Aufzeichnung des Phonokardiogramms wurde das Mikrophon an der Stelle über dem Herzen aufgesetzt, die die beste Aufzeichnung der Herztöne, besonders des Aortensegmentes des II. Herztones ermöglichte.

Anhand dieser Kurven konnten dann die Zeitintervalle Systole S, Diastole D und die Austreibungszeit T gemessen werden.

g) Bestimmung der Kontraktilitätsparameter

Als Kontraktilitätsparameter, deren Änderung eine Digoxinwirkung anzeigt, wurden die Herzzeitintervalle vor allem die gesamte elektromechanische Systole und die Amplitude dz/dt der elektrischen Impedanz (Ohm/sec) berücksichtigt. Grundlage für diese Untersuchungen ist unter anderem eine Arbeit von SIEGEL et al (59) der ebenfalls simultan EKG, Impedanz-EKG, die zeitliche Änderung des linksventrikulären Druckes dp/dt und des aortalen Druckverlaufes aufgezeichnet hat. Danach ergeben sich Korrelationen zwischen dem Gipfelpunkt der linksventrikulären Druckänderung dp/dt und dem früh-systolischen Wendepunkt der dz/dt -Kurve kurz vor seinem Schnittpunkt mit der isoelektrischen Linie. Eine Verkürzung dieser Intervalle zeigt eine verbesserte Kontraktilität und damit eine bessere Myocardfunktion an.

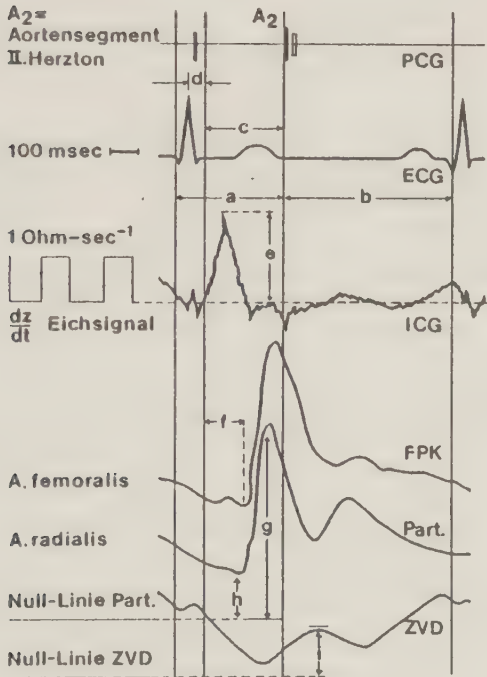
Verkürzungen der PEP, der isovolumetrischen Kontraktionszeit ICT und der gesamten elektromechanischen Systole sind nach Untersuchungen von WEISLER et al (68-70) und AHMED et al (1) maßgebend durch eine verbesserte Kontraktilität bedingt und können somit zu ihrer Beurteilung herangezogen werden. Änderungen der Austreibungszeit sind ihrer Meinung nach wegen ihrer Inkonstanz dazu weniger geeignet.

Nach der zuvor erwähnten Untersuchung von SIEGEL kann die zeitliche Änderung des aortalen Durchflusses anhand der Amplitude der Änderungsgeschwindigkeit der Impedanz dz/dt gemessen werden. Der aortale Durchfluß hängt unter Ruhebedingungen von der Verkürzungsgeschwindigkeit der Herzmuskelfasern ab, die wiederum

Ausdruck der Kontraktilität ist.

h) Auswertung der Kurven

Vorangestellt sei eine schematische Darstellung der Kurven, um die Auswertung besser erläutern zu können.



Aus den simultan aufgezeichneten Kurven von PCG, EKG, ICG, FPK, P_{art} und ZVD wurden folgende Parameter direkt gemessen.

1. Gesamte elektromechanische Systole S (a)
q-Zacke im EKG bis Aortensegment des zweiten Herztones
2. Diastolendauer D (b)
Aortensegment des zweiten Herztones bis nächstfolgende q-Zacke im ECG
3. Austreibungszeit T (c)
Intervall zwischen dem Schnittpunkt des aufsteigenden Astes der maximalen dz/dt Änderung mit der Nulllinie des ICG-Eichsignals und dem Aortensegment des zweiten Herztones
4. Anspannungszeit R/Z-Zeit (d)
Intervall zwischen der R-Zacke des ECG und dem Schnittpunkt des aufsteigenden Astes der maximalen dz/dt Änderung mit der Nulllinie des ICG-Eichsignals
5. Maximale Impedanzänderung dz/dt (e)
gemessen als Amplitude zwischen der Nulllinie des ICG-Eichsignals und dem höchsten Ausschlag der ICG-Kurve
6. Pulswellenlaufzeit Δt (f)
gemessen aus der Femoralispulskurve und zwar als Strecke zwischen dem Beginn der linksventrikulären Austreibungszeit T und dem Beginn des aufsteigenden Astes der FPK
7. Art. systol. Druck P_s (g)
Strecke zwischen dem Gipfelpunkt der arteriellen Druckkurve und der Null mmHg-Linie des P_{art} .
8. Art. diastol. Druck P_d (h)
Beginn des aufsteigenden Astes der arteriellen Druckkurve und der Null mm Hg-Linie des P_{art} .
9. Zentralvenöser Druck ZVD (i)
Gipfel der v-Welle der Venendruckkurve
Strecke zwischen dem Gipfel der v-Welle der Venendruckkurve und der Null mm Hg-Linie des ZVD

Bei diesen Messungen erhält man Werte in mm, die mit Hilfe von Umrechnungsfaktoren, die sich aus Papiervorschubgeschwindigkeit, Zeitkonstanten und Sichwerten ergaben, in die entsprechenden Zeit- und Druckeinheiten umgerechnet werden.

4. Statistische Auswertung

a) Berechnung der Mittelwerte und Gesamtmittelwerte

Von den direkt aus den Kurven abgelesenen Parametern T, S, D, P_s, P_d und ZVD wurde zu jedem Meßzeitpunkt für jeden Patienten ein Mittelwert mit Standardabweichung aus jeweils 10 Herzaktionen ermittelt.

Daraufhin wurden zu den jeweiligen Meßzeitpunkten Gesamtmittelwerte aus den Mittelwerten der einzelnen Patienten unter Einbeziehung der Streuwerte gebildet. Bei den berechneten hämodynamischen Parametern HF, SV, HMV, PG, $\bar{P}_{art}$ und TPR wurde etwas anders verfahren. Zu jedem Meßzeitpunkt wurde für jeden Patienten ein Wert berechnet. Aus diesen Werten wurden dann die jeweiligen Mittelwerte gebildet.

Die einzelnen Mittelwerte sind jeweils mit den Meßzeitpunkten versehen: $\bar{x}_{t=3}$ = Mittelwert 3 Std. nach Digoxingabe. Die Standardabweichung des Mittelwertes $\bar{s}$ wird ebenso angegeben.

b) Differenzwerte und Signifikanzprüfung

Mit den Gesamtmittelwerten aller Patienten wurde für jeden Meßzeitpunkten nach Digoxingabe die Differenz zum Ausgangswert vor der Applikation gebildet und die Varianz der Differenz ermittelt.

$$(\bar{x}_{t=0} - \bar{x}_{t=10},) , (\bar{x}_{t=0} - \bar{x}_{t=20},) \text{ u.s.w.}$$

Den Differenzwerten d ist stets die Standardabweichung $\bar{s}_d = \frac{\text{Varianz der Differenzen } s_d}{\sqrt{n}}$

(n = 9 Probanden) zugefügt.

Da es sich um eine Verlaufsbetrachtung handelte d.h. die durch Digoxin bedingte Änderung der einzelnen Parameter wurde über 6 Stunden verfolgt, konnte der gepaarte t-Test nicht angewandt werden. Er wurde nur dann zur Signifikanzprüfung herangezogen, wenn bei einem Parameter innerhalb des gesamten zeitlichen Verlaufes nur ein Wert betrachtet werden sollte. Zur Feststellung statistisch signifikanter Änderungen wurden von den Differenzen zum Ausgangswert die zugehörigen Konfidenzbereiche K_1 und K_2 auf dem 5% Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit berechnet. Eine signifikante Änderung eines Parameter zu einem beliebigen Zeitpunkt dann vor, wenn der zu einem Differenzwert gehörige Konfidenzbereich die Nulllinie nicht überschreitet.

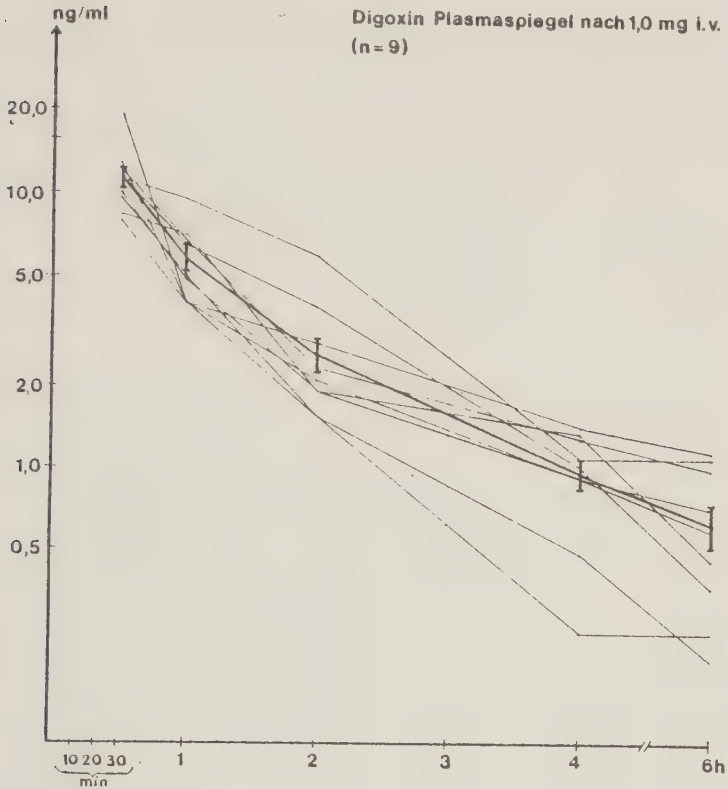
C. ERGEBNISSE

1. Digoxinblutspiegel

Die Digoxinblutspiegel, die über 6 Stunden hindurch durch 5 Bestimmungen erhalten wurden, zeigen den durch frühere Untersuchungen (10,11,27) bekannten exponentiellen Abfall. 30min nach der i.v. Injektion von 1,0 mg Digoxin liegen die Blutspiegel mit Werten zwischen 19 und 7,8 ng/ml sehr hoch und weit über dem therapeutischen Bereich, der bei 0,5 bis 2 ng/ml liegt. Es traten dabei jedoch keine Intoxikationserscheinungen auf, wie auch REDFORS (48) schon beschrieb. In der Folgezeit fallen sie dann rasch ab. 4-6 Stunden nach Applikation ist die langsame Eliminationsphase erreicht. Zu diesem Zeitpunkt kann nach REUNING (49) der Beginn der Einstellung eines Pseudoequilibriums zwischen Blut und Gewebe angenommen werden.

Bei der vergleichenden Betrachtung der Blutspiegel der einzelnen Patienten zeigen sich bis auf die relativ weit gestreuten Ausgangswerte kaum interindividuelle

Unterschiede. Dies sei anhand der folgenden Darstellung verdeutlicht.



Lediglich Patient Nr 6 weicht etwas vom allgemeinen Verlauf ab. Auffallend sind allenfalls die größeren interindividuellen Schwankungen in der Anfangskonzentration, d.h. den 30 min Werten, die maximal bei 19 und minimal bei 7,8 ng/ml ($\bar{x} = 11,18$, $s_{\bar{x}} = 1,12$). Aber schon nach 1 Stunde haben sich die Werte einander stark angenähert mit dem Mittelwert $\bar{x} = 5,68$ ng/ml

$s_{\bar{x}} = 0,60$ ng/ml. Nur Patient Nr. 6 hat den hohen Wert von 9,4 ng/ml, der auch nach 2 Stunden mit 5,8 ng/ml noch weit über dem Mittelwert von $\bar{x} = 2,62$ ng/ml $s_{\bar{x}} = 0,46$ ng/ml liegt. Nach 4 Stunden entspricht auch dieser Wert mit 1,1 ng/ml den anderen Werten mit Mittelwert $\bar{x} = 0,97$ ng/ml $s_{\bar{x}} = 0,13$ ng/ml. Nach 6 Stunden sind die interindividuellen Unterschiede noch weiter ausgeglichen. Der Mittelwert beträgt $\bar{x} = 0,65$ ng/ml $s_{\bar{x}} = 0,12$ ng/ml.

Bei Betrachtung der 6-Std.-Werte, die von 0,2 ng/ml bis 1,15 ng/ml reichen, zeigte sich die Tendenz zu drei verschiedenen Gruppen. Die Einteilung wurde dabei folgendermaßen vorgenommen:

Gruppe A : 0,75 - 1,15 ng/ml

Gruppe B : 0,45 - 0,75 ng/ml

Gruppe C : 0,2 - 0,45 ng/ml

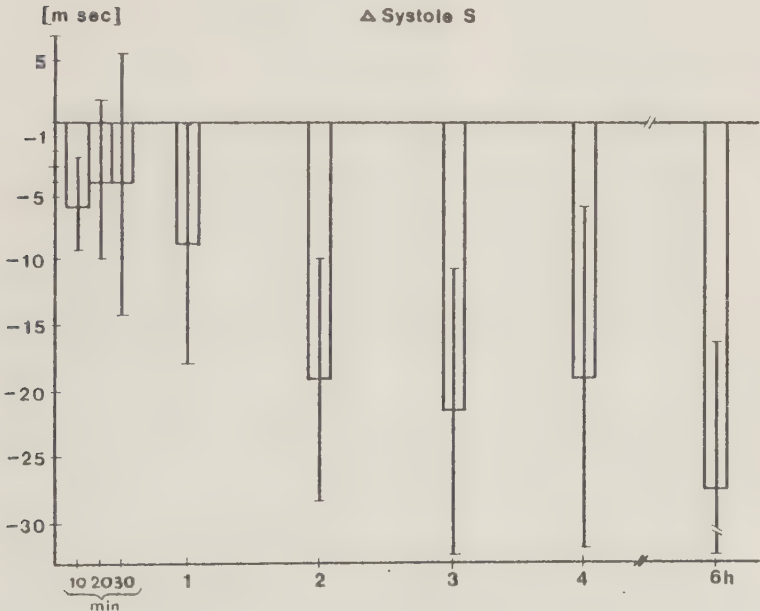
Dabei muß noch erwähnt werden, daß die Höhe des Ausgangswertes keinen Einfluß auf die Höhe des 6-Std.-Wertes hat. So hat z.B. Patient Nr. 5 mit einem hohen Ausgangswert von 12,6 ng/ml nur einen 6-Std.-Wert von 0,6 ng/ml und wird deshalb der Gruppe B zugerechnet. In umgekehrten Sinne hat Patient Nr. 9 mit seinem Ausgangswert von 10 ng/ml den relativ hohen 6-Std.-Wert von 0,74 ng/ml. Diese Einteilung wurde vorallem auch in Hinblick auf die später ausgeführte Berechnung der Korrelationskoeffizienten zwischen der Höhe des Digoxinspiegels und dem therapeutischen Effekt vorgenommen. Um eventuell eine genauere Korrelation zu erhalten, wurden die Flächen unter den Blutspiegelkurven nach 6 Stunden nach der Trapezsummenformel berechnet, wie sie auch von LINDENBAUM (33) und WAGNER (67) in Untersuchungen zur Beurteilung der Bioavailability bestimmt wurden. Die Ergebnisse der Digoxinblutspiegelbestimmungen und der Berechnung der Flächen sind in einer Tabelle zusammengefaßt.

2. Kardial-hämodynamische Größen

Hier seien zunächst die Herzzeitintervalle Systole S,

a) Systole

q-Zacke im ECG bis Aortensegment des II. Herztones. Schon zu Beginn 10 min nach Digoxininjektion ist die gesamte elektromechanische Systole signifikant verkürzt. Diese Verkürzung ist jedoch zunächst noch sehr gering. Der Ausgangswert fällt lediglich von 393 ± 26 msec auf 388 ± 26 msec. Diese Verkürzung bleibt mit Ausnahme der Werte nach 20 und 30 Minuten, die eine Rückkehr zu den Ausgangswerten andeuten, über die ganze Meßdauer erhalten. Dabei wird sie fortlaufend größer. Ihr Maximum hat sie mit $25,1 \pm 4,3$ msec 6 Stunden nach Digoxingabe. Dieses Ergebnis ist $p < 0,0005$ hochsignifikant.

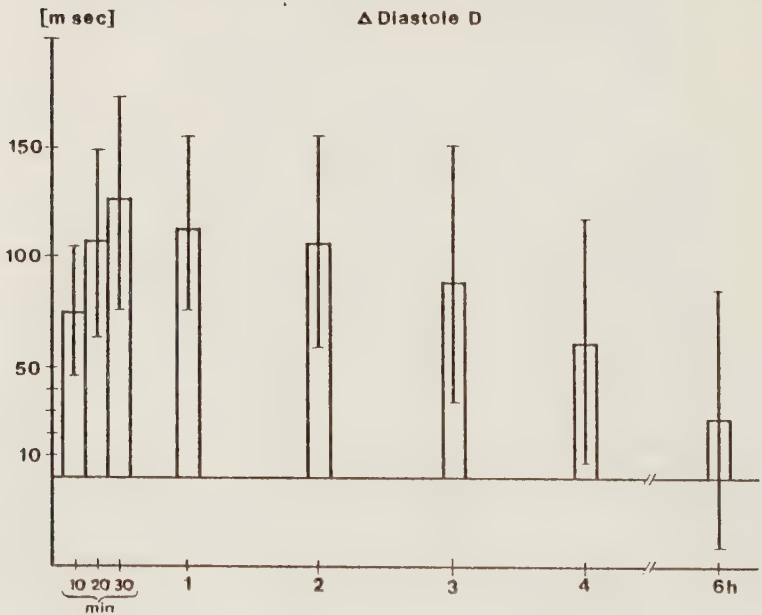


Der Verlauf bei den einzelnen Patienten ist nahezu identisch. Die interindividuellen Unterschiede in den Ausgangs- und 6-Std.-Werten sind nicht sehr groß. Es ergibt sich so ein ziemlich gleichförmiges Bild

b) Diastole

Aortensegment des II. Herztones bis nächstfolgende q-Zacke des ECG.

Der Digoxineffekt tritt hier schon nach 10 min ein und zwar erfährt die Diastole gegensinnig zur Systole eine signifikante Verlängerung, die in der 30. Minute mit einer Zunahme von $125 \pm 21,5$ msec ihren Maximalwert erreicht, was 24,9 % entspricht ($p < 0,0005$). Die Verlängerung bildet sich im Laufe der folgenden 4 Std immer mehr zurück, bis sie nach 4 Std mit $60,9 \pm 24,3$ msec nur noch etwa die Hälfte des Maximalwertes beträgt. Der 6-Std nach Digoxingabe meßbare Wert ist nicht mehr signifikant.

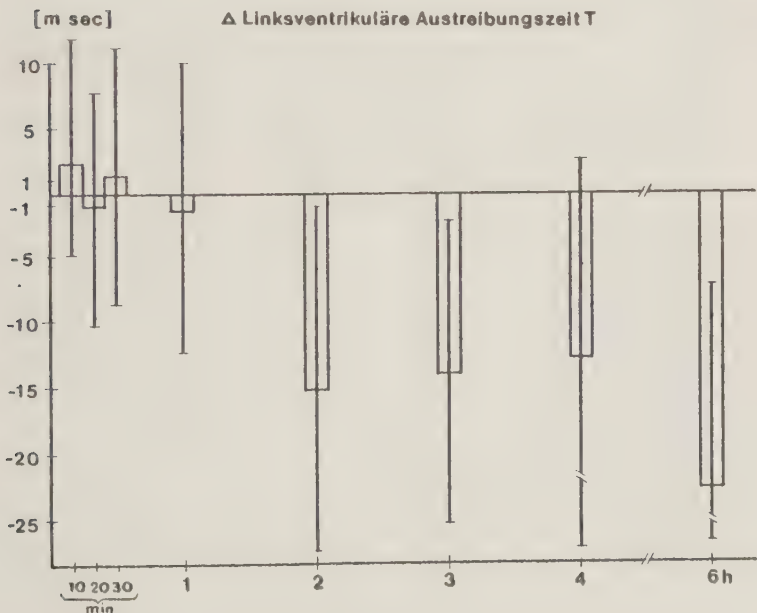


Die Verläufe bei den einzelnen Patienten sind ebenso wie schon bei der Systole ziemlich gleichförmig. Die Ausgangs- und Endwerte streuen zwar stärker, ansonsten ist die Tendenz der Änderung bei allen gleich.

c) Austreibungszeit

Intervall zwischen dem Schnittpunkt des aufsteigenden Astes der max. dz/dt -Änderung mit der Nulllinie des ICG-Eichsignals und dem Aortensegment des II. Herztones.

Die linksventrikuläre Austreibungszeit T weist in der 1. Std. nach der i.v. Injektion des Digoxins keine statistisch signifikanten Änderungen gegenüber dem Ausgangswert auf. 2 Stunden nach Gabe des Glykosids ist die Auswurfszeit mit $12,9 \pm 5,1$ msec signifikant verkürzt. Diese Verkürzung wird auch durch den 3-Std.-Wert bestätigt. Nach 4 Stunden ist diese nicht mehr signifikant nachweisbar. Jedoch zeigt der 6-Std.-Wert mit einer Abnahme von $20,5 \pm 6,2$ msec eine maximal gemessene Verkürzung, so daß insgesamt gesehen zwischen der 2. und 6. Stunde eine deutliche Tendenz zur Verkürzung besteht ($p < 0,01$).



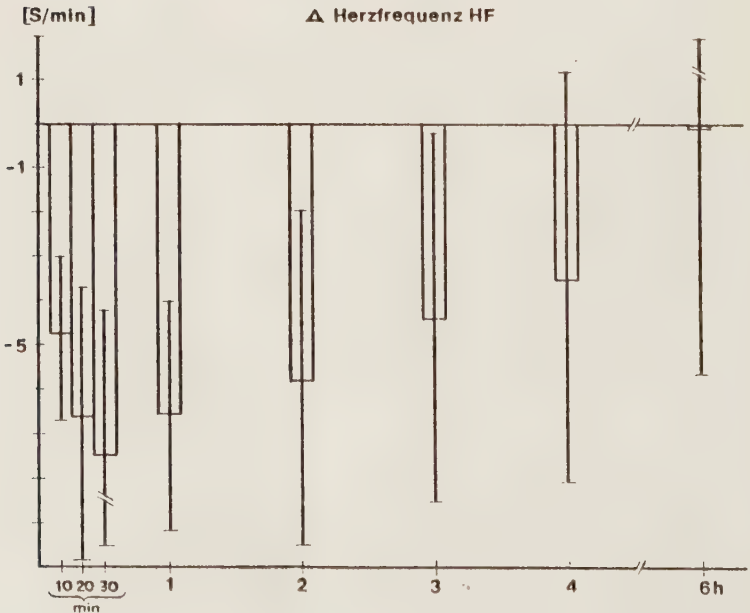
Der zeitliche Verlauf entspricht in seiner Gleichförmigkeit dem bei der Systole.

d) Herzfrequenz

$$HF = \frac{60}{PPD}$$

PPD

Bei allen Patienten ist bereits nach 10 min nach der Digoxinapplikation eine deutliche Herzfrequenzabnahme sichtbar, die nach 30 min maximal ausgeprägt ist. Die Verlangsamung beträgt dann durchschnittlich $7,5 \pm 1,4$ Schläge/min., entsprechend 10,8 %. Dieser negativ chronotrope Effekt betrifft jedoch nur die ersten 3 Std., in deren Verlauf er immer mehr zurückgeht. Danach ist die Verlangsamung nicht mehr signifikant



Die einzelnen Patienten zeigen in den ersten 30 min. alle die erwähnte Frequenz-Abnahme. Im weiteren Verlauf erfolgt der Wiederanstieg der Frequenz jedoch unterschiedlich schnell. In vier Fällen ist die Frequenz am Ende der Meßdauer deutlich höher als zu Beginn. Nur Patient Nr. 1, der zu Beginn die höchste Frequenz aufwies, zeigte eine kontinuierliche Frequenz-Abnahme.

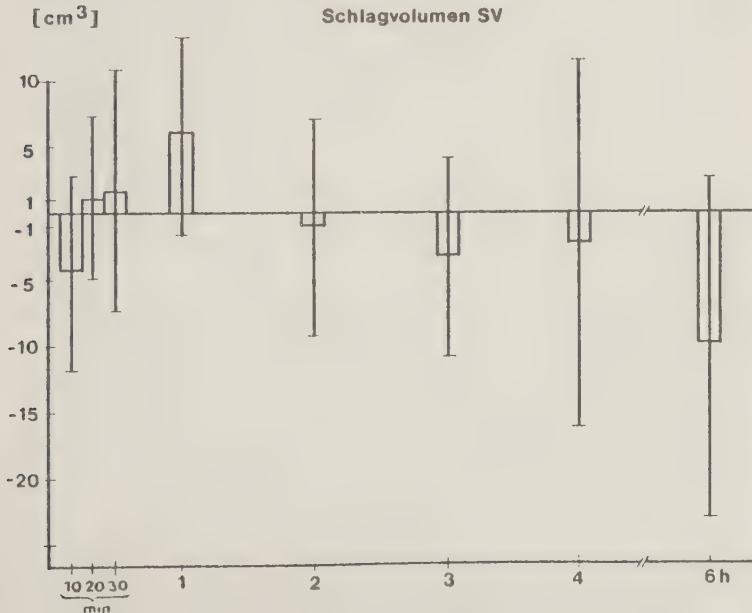
Neben den Herzzeitintervallen, die als Kontraktilitätsparameter angeführt werden, seien noch das Schlagvolumen und das Herzminutenvolumen betrachtet, die ebenfalls zur Beurteilung der Herzleistung bzw. für die Verbesserung der Leistung der Herzfunktion herangezogen werden können.

e) Schlagvolumen

Das Schlagvolumen wird mit Hilfe der Impedanzformel angegeben.

$$SV = K \cdot \frac{L^2}{Z_0^2} \cdot \frac{dz}{dt} \cdot T$$

Eine statistisch signifikante Änderung ist zu keinem Zeitpunkt nach Glykosidgabe nachweisbar.



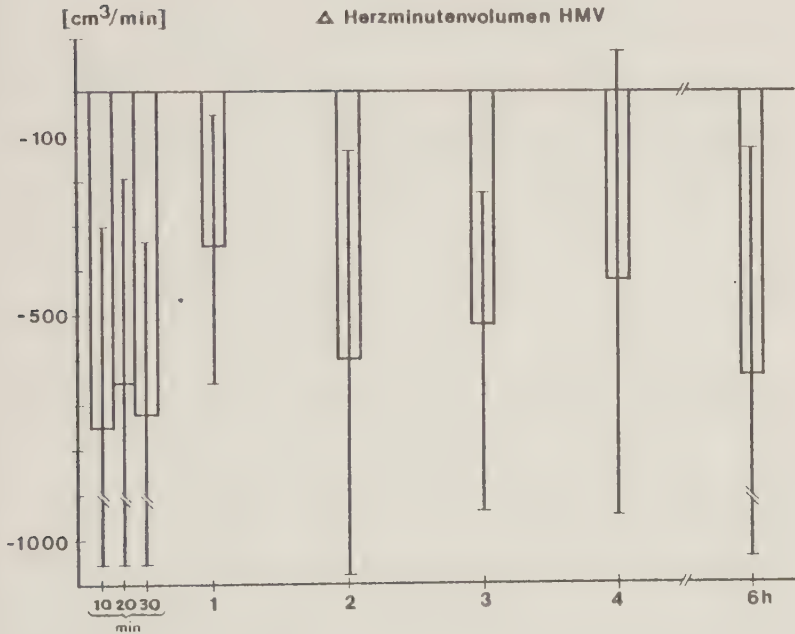
Während der gesamten Meßdauer können nur geringe Differenzen zum Ausgangswert gemessen werden. Nach 10 min. fällt das Schlagvolumen um $4,8 \pm 0,9 \text{ cm}^3$ ab, bei einem Ausgangswert $\bar{x} = 100,8 \pm 7,9 \text{ cm}^3$. Bis zum Ende der 1. Std. nimmt es kontinuierlich zu, der Ausgangswert wird nach 20 min. überschritten und eine Stunde nach der Injektion wird eine Zunahme des Schlagvolumens um $5,3 \pm 2,9 \text{ cm}^3$ registriert. Es schließt sich wiederum eine Senkung an, die bis zum Ende der Untersuchung bestehen bleibt und nach 6 Std. $9,4 \pm 5,1 \text{ cm}^3$ beträgt. Die mangelnde Signifikanz ist in der relativ großen individuellen Schwankung im Wirkungsverlauf bei den einzelnen Probanden begründet, die keine einheitliche Linie erkennen lassen. Schon die Ausgangswerte weisen eine sehr breite Streuung auf. Alle zeigen nach 6 Std. eine Abnahme des Schlagvolumens bzw. erreichen wieder den Ausgangswert. Lediglich Patient Nr. 1 zeigt eine deutliche Zunahme.

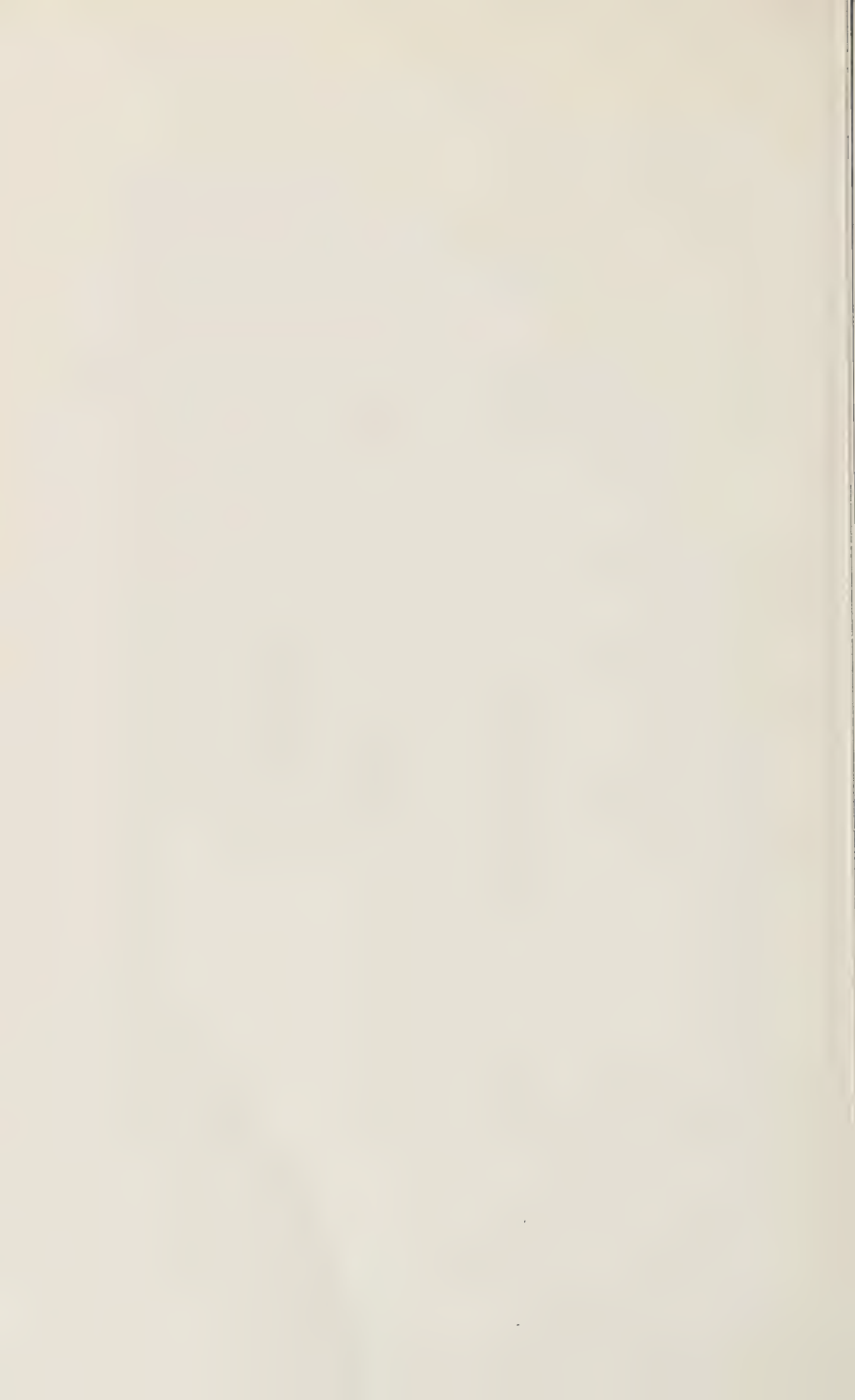
f) Herzminutenvolumen

Das Herzminutenvolumen wird aus der Herzfrequenz und dem Schlagvolumen berechnet.

$$HMV = HF \cdot SV$$

Das nach dieser Formel berechnete Herzminutenvolumen ist mit Ausnahme des 4-Std.-Wertes über die gesamte Meßdauer signifikant erniedrigt.





Die maximale Abnahme wird bereits nach 10 min. offensichtlich. Sie beträgt $759,4 \pm 202,3 \text{ cm}^3/\text{min}$, bei einem mittleren Ausgangswert von $\bar{x} = 6734,1 \pm 341,5 \text{ cm}^3/\text{min}$. Die geringste Abnahme ist nach einer Stunde mit $352,2 \pm 128,8 \text{ cm}^3/\text{min}$ zu verzeichnen. Im weiteren Verlauf wird die Abnahme wieder etwas größer. Die Verkleinerung des Herzminutenvolumens bleibt aber mit Ausnahme des erwähnten 4-Std.-Wertes signifikant. 6 Stunden nach Digoxingabe beträgt das mittlere Herzminutenvolumen $\bar{x} = 6093,7 \pm 272,9 \text{ cm}^3/\text{min}$, was einer signifikanten Abnahme um $640 \pm 223,2 \text{ cm}^3/\text{min}$ entspricht.

Die maximale Verkleinerung ist bis auf Patient Nr. 1 bei allen anderen nach 10 min. nachweisbar. Bei diesem ist auch nach 2 und 4 Stunden eine auffällige Zunahme des Herzminutenvolumens über den Ausgangswert zu beobachten. Die signifikante Abnahme des 6-Std.-Wertes bestätigt sich trotz der interindividuellen Unterschiede bei 7 Patienten. Ausnahme ist hier wiederum Patient Nr. 1 und auch Nr. 2.

3. Blutdruckverhalten

a) Arterieller Druck

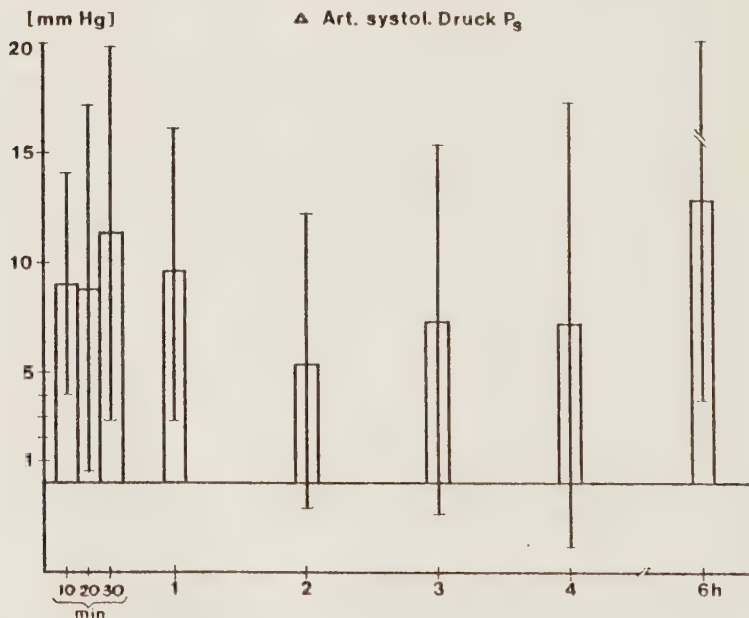
P_{syst} : Strecke zwischen dem Gipfelpunkt der arteriellen Druckkurve und der Null-mm Hg-Linie des P_{art}

P_{diast} : Beginn des aufsteigenden Astes der arteriellen Druckkurve und der Null-mm Hg-Linie des P_{art}

Die Digoxinwirkung betrifft hauptsächlich den arteriellen systolischen Druck weniger den diastolischen. Die diastolische Blutdruckamplitude vergrößert sich lediglich 10 min nach Digoxingabe um $3,7 \pm 1,0 \text{ mmHg}$. Die nachfolgenden Druckschwankungen sind nicht mehr signifikant.

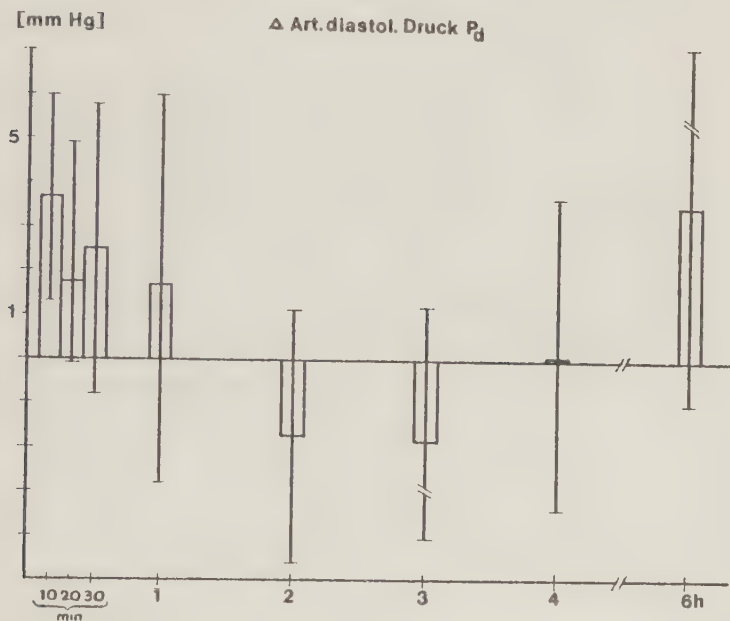
Der Anstieg des P_{syst} erstreckt sich auf die 1. Std. Er beginnt bereits 10 min. nach Digoxinapplikation und beträgt $9,1 \pm 2,2 \text{ mmHg}$, die einem Ausgangswert von $\bar{x} = 132 \pm 25 \text{ mmHg}$.

Das Maximum ist mit einer Zunahme von $11,4 \pm 3,7$ mmHg nach 30 min. erreicht. Nach 1 Std. beträgt die Blutdruckzunahme $11,4 \pm 3,7$ mmHg. In den folgenden 3 Std. registriert man Druckschwankungen, die jedoch nicht mehr signifikant sind. Auffällig ist, daß am Ende der Meßdauer der Blutdruck nochmals ansteigt und zwar um $13,0 \pm 4,0$ mmHg, was die maximale Änderung überhaupt ist, und 10,7 % entspricht ($p < 0,01$).



Die Druckänderungen des diastolischen Blutdruckes entsprechen in ihrem Verlauf denen des systolischen, jedoch ist, wie schon erwähnt, lediglich der 10 min.-Wert, der einer Druckzunahme entspricht, signifikant. Der an-

schließende Abfall und der Anstieg am Ende der Meßdauer sind zu keinem Zeitpunkt signifikant.



Der Druckverlauf bei den einzelnen Patienten entspricht sich weitgehend. Patient Nr. 1 fällt auf Grund seiner Hypertonie heraus. Schon zu Beginn werden erhöhte systolische Druckwerte aufgezeichnet. Die diastolischen Werte liegen an der oberen Grenze der Norm. Die Blutdrucksteigerung ist bei ihm nach 20 min. am stärksten ausgeprägt. Es folgt ein rascher und relativ großer Abfall, der aber bis zum Ende wieder völlig aufgehoben

ist. Durch diese hypertonen Werte wird der mittlere systolische Druck etwas verschoben. Der diastolische Druck zeigt einen ähnlichen Verlauf wie der systolische mit einer Zunahme zu Beginn, darauf Abfall zwischen 1. und 4. Std. und Schlußanstieg. Patient Nr. 1 entspricht weitgehend diesem Verlauf.

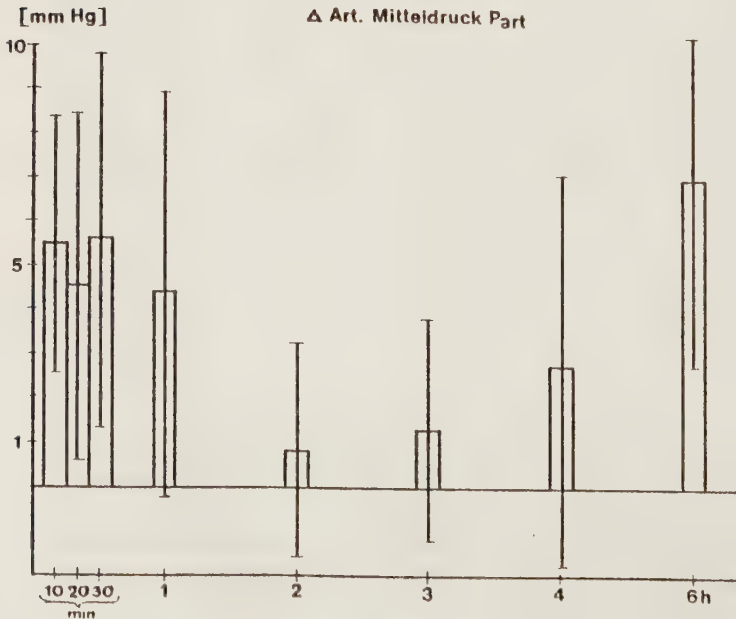
b) Mittlerer arterieller Druck

Er wird berechnet nach folgender beiden Formeln

$$\bar{P}_{\text{art}} = \frac{P_s - P_d}{3} \quad (\text{bei blutiger Druckmessung})$$

$$\bar{P}_{\text{art}} = 0,43 (P_s - P_d) + P_d \quad (\text{indirekte Messung nach WEZLER und BÖGER}) (71)$$

Seine Änderungen sind fast ausschließlich durch die des systolischen Druckes bedingt. Ebenso wie dieser steigt der $\bar{P}_{\text{art}}$ bis zu 30 min. Nach Digoxingabe an und zwar um $5,6 \pm 1,8$ mmHg. Die folgende Drucksenkung ist ebenfalls nicht signifikant. Ebenso wie beim systolischen Druck liegt die maximale Druckänderung nach 6 Std. Die Zunahme beträgt $6,9 \pm 1,8$ mmHg.

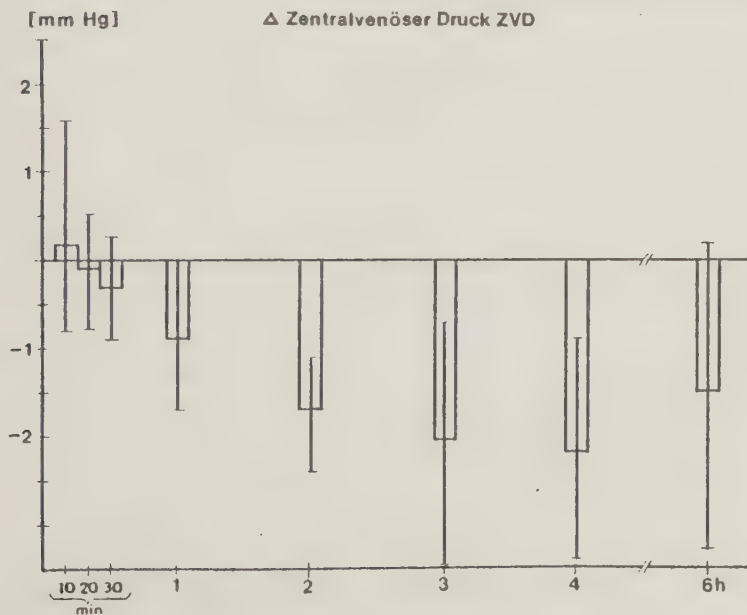


c) Zentralvenöser Druck

Eine Abnahme des ZDV gilt als Maß für eine verbesserte Herzleistung d.h. eine Verminderung einer bestehenden Herzinsuffizienz.

ZVD : Strecke zwischen dem Gipfel der v-Welle der Venendruckkurve und der zugehörigen Null-mmHg-Linie.

In den ersten 60 min. nach der Digoxininjektion zeigt der ZVD keine signifikante Änderung seiner Werte. Erst eine Stunde danach ist eine Abnahme zu registrieren, die sich kontinuierlich vergrößert und über 3 Std. hinweg anhält. Nach 2 Std. liegt diese bei $1,7 \pm 0,3$ mmHg. Der Ausgangswert betrug im Mittel $7,6 \pm 3$ mmHg. Eine maximale Änderung findet man nach 4 Std. mit einer Verringerung des Ausgangswertes um $2,2 \pm 0,5$ mmHg. Diese entspricht 28,9 %. Der Mittelwert des ZVD beträgt damit $\bar{x} = 5,4 \pm 2$ mmHg. Am Ende der Meßdauer ist die Abnahme des ZVD geringer, und somit zeigt sich eine Tendenz zur Rückkehr zum Ausgangswert, die sich aber nicht signifikant sichern läßt.



Mit der dargestellten Änderung des ZVD wird ein gegenläufiges Verhalten zur Änderung des arteriellen Druckes sichtbar, bei dem die Hauptänderungen in der 1. Std. nach der Digoxingabe festgestellt wurden.

Aus den zentralvenösen Druckverläufen der einzelnen Patienten ist ein recht unterschiedliches Verhalten während der 1. Std. deutlich zu erkennen. Alle zeigen bereits nach 10 min. eine Reaktion. Bei einigen kommt es jedoch zu einer Zunahme, bei anderen zu einer Abnahme des ZVD, so daß aus diesem Verhalten vielleicht die nicht signifikante Änderung bis zur 1. Std. zu erklären ist. Der 1-Std.-Wert ist jedoch bis auf Patient Nr. 5 bei allen erniedrigt. In der folgenden Meßzeit d.h. zwischen der 2. und 4. Std. gleicht sich bei allen der Verlauf im Sinne einer Abnahme an. Auch die Tendenz zur Rückkehr zum Ausgangswert ist dann mit Ausnahme der Patienten Nr. 4 und 5 bei allen vorhanden.

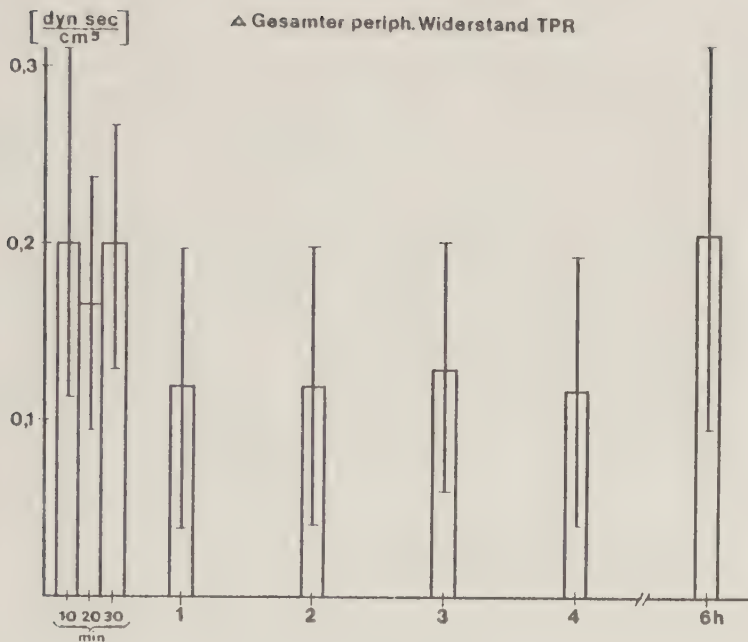
4. Peripher-hämodynamische Größen

a) Gesamter peripherer Widerstand

Als hauptsächlicher Parameter für die Wirkung des Digoxins in der Peripherie gilt der TPR

$$\text{TPR} = \frac{\bar{P}_{\text{art}} - \text{ZVD}}{V_{\text{sec}}} \quad \text{const}$$

Während der gesamten Meßdauer von 6 Std. ist der TPR signifikant erhöht.



Bereits nach 10 min. zeigt sich eine Zunahme um $0,201 \pm 0,037 \text{ dyn sec cm}^{-5}$, die fast dem Maximalwert nach 6 Std. entspricht. Nach 20 min. erfolgt ein geringer Rückgang, der nach 30 min. wieder aufgeholt ist. Die Differenz zum Ausgangswert $\bar{x} = 1,087 \pm 0,089 \text{ dyn sec cm}^{-5}$ beträgt 18,3 %. Nach einer Stunde ist die Zunahme zurückgegangen. Die errechnete Zunahme von nunmehr $0,119 \pm 0,089 \text{ dyn sec cm}^{-5}$ bleibt bis zum 4-Std.-Wert praktisch unverändert. Nach 6 Std. wird mit einem Anstieg um $0,207 \pm 0,048 \text{ dyn sec cm}^{-5}$ im Vergleich zum Ausgangswert die maximale TPR-Änderung erzielt. Die Steigerung von 19,1 % ist

auf dem Niveau $p < 0,0025$ signifikant. Die Betrachtung der einzelnen Verläufe der TPR-Änderung zeigt ein ziemlich gleichartiges Bild. Lediglich Patient Nr. 1 und 2 fallen gering aus dem Rahmen. Patient Nr. 1 hat auf Grund seiner Grundkrankheit (Hypertonie) den höchsten Ausgangswert und zeigt auch den größten Anstieg. Bei Patient Nr. 2 liegt ebenfalls ein etwas abweichendes Verhalten vor. Während der 1. Std. erfolgt so gut wie keine Änderung des TPR. Erst nach der 2. Stunde ist ein deutlicher Anstieg zu registrieren, der aber im Verlauf der nächsten Stunde schon wieder zum Ausgangswert zurückkehrt und sich auch im weiteren Verlauf nicht mehr ändert. Patient Nr. 6 und 7 behalten ebenso ihren 4-Std.-Wert, der gegenüber dem Ausgangswert erhöht ist, bei und beteiligen sich nicht an dem Anstieg des 6-Std.-Wertes.

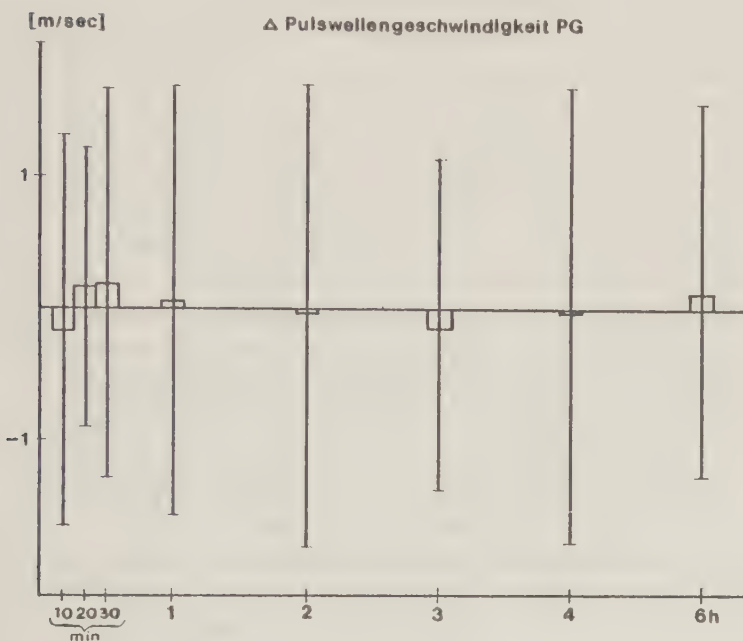
b) Pulswellengeschwindigkeit

Ein zweiter wichtiger Parameter, der zur Charakterisierung des Gefäßverhaltens bzw. pharmakologischer Wirkungen auf die Gefäßwand herangezogen werden kann, ist die Pulswellengeschwindigkeit. Berechnet wird sie nach der weiter vorne angegebenen Formel.

$$PG = \frac{1}{\Delta t} \quad (m \text{ sec}^{-1})$$

Während der gesamten Meßdauer konnten keine statistisch signifikanten auf die Glykosidgabe zurückzuführenden Änderungen gegenüber dem Ausgangswert von $\bar{x} = 4,37 \pm 0,3 \text{ m sec}^{-1}$ berechnet werden. Die festgestellten mittleren Änderungen sind sehr diskret. Nach 30 min. ist eine maximale Zunahme der PG von $0,19 \pm 0,21 \text{ m sec}^{-1}$ zu verzeichnen. Nachdem nach 2 Stunden kurzfristig der Ausgangswert wieder erreicht ist, erfolgt nach der 3. Std. eine vorübergehende Verkürzung um $0,13 \pm 0,21 \text{ m sec}^{-1}$. Am Ende der Meßdauer zeigt sich mit $\bar{x} = 4,51$

$\pm 0,24 \text{ m sec}^{-1}$ eine zum Ausgangswert erhöhte PG entsprechend einer Verlängerung um $0,13 \pm 0,21 \text{ m sec}^{-1}$.



Die einzelnen Probanden zeigen kaum intraindividuelle Änderungen auf die Glykosidgabe hin. Nur Patien Nr. und 4 weisen Schwankungen auf, die eventuell auf das Pharmakon zurückzuführen ist. Bei Patient Nr. 1 verringert sich 2 Std. nach der Digoxingabe der Ausgangswert von $4,96 \text{ msec}^{-1}$ auf $3,44 \text{ m sec}^{-1}$. Dieser Effekt ist jedoch vorübergehender Art. zum Ende der Meßdauer steigt er wieder an, ohne mit $4,55 \text{ m sec}^{-1}$ den Ausgangswert zu erreichen. Patient Nr. 4 zeigt ein gegenteiliges Verhalten, indem nach 20 min. und 30min eine Verlängerung der PG auf $7,24 \text{ m sec}^{-1}$ bei einem Ausgangswert von $6,31 \text{ msec}^{-1}$ zu verzeichnen ist. Dieser Wert fällt 4 Std. nach Injektion auf $4,67 \text{ msec}^{-1}$ ab. Gegen Ende der Meßperiode erfolgt ebenso wie bei Patient Nr. 1 ein Anstieg und zwar auf $5,28 \text{ m sec}^{-1}$.

5. Vergleich im Zeitverlauf Digoxinblutspiegel/Wirkung

Der Digoxinspiegel zeigt, wie schon erwähnt, den bekannten exponentiellen Verlauf, der der Verteilung zwischen Blut und Gewebe entspricht, d.h. zu Beginn sind sehr hohe Spiegel meßbar, die schon im Verlauf der ersten Stunde steil abfallen. Der Mittelwert nach einer halben Stunde beträgt $11,18 \pm 1,12$ ng/ml, der nach einer Stunde $5,68 \pm 0,6$ ng/ml. Dieser Abfall setzt sich bis zur 2. Stunde mit einem Mittelwert von $2,62 \pm 0,46$ ng/ml noch relativ steil fort, um dann in den weiteren 4 Stunden ganz flach den 6-Stunden-Plasmawert von $0,65 \pm 0,12$ ng/ml zu erreichen, der auch in etwa dem Gewebsspiegel entspricht. Im folgenden soll nun der zeitliche Verlauf der zuvor beschriebenen Parameter im Vergleich zu diesem Zeitverlauf des Blutspiegels betrachtet werden und zwar zunächst die kardialen Parameter.

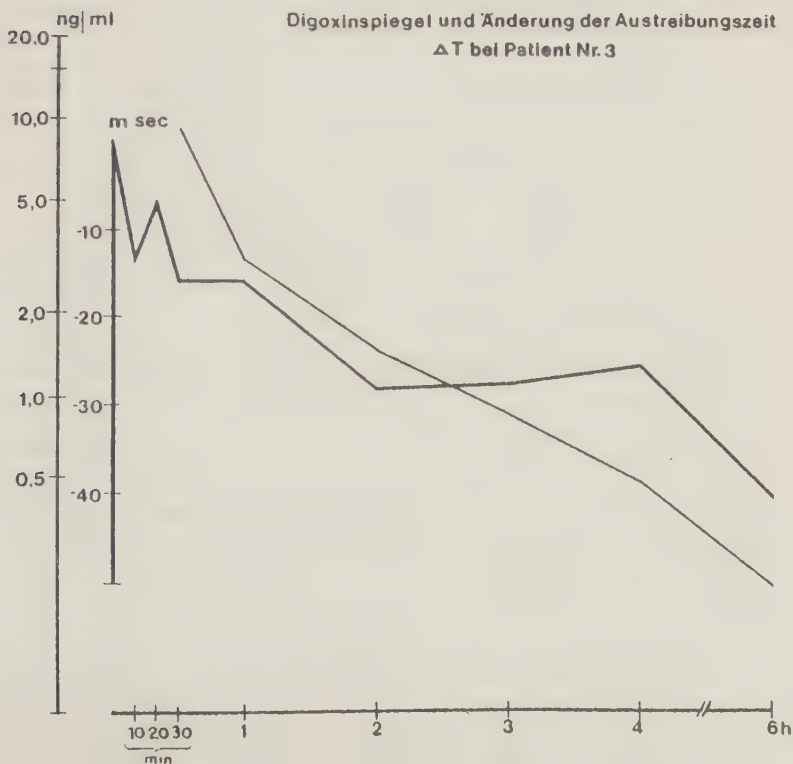
Hierzu wurde anhand je eines Patienten der zeitliche Verlauf eines signifikant geänderten Parameters zusammen mit der Digoxinspiegelkurve graphisch dargestellt. Dabei wurde letztere logarithmisch aufgezeichnet. Im Anschluß daran wurden die Korrelationskoeffizienten für die einzelnen Meßzeitpunkte zwischen den Digoxinspiegeln und den betreffenden Parametern berechnet. Für den 6-Stunden-Wert wurde zusätzlich der nach der Trapezsummenformel als Fläche unter der Digoxinkurve berechnete Wert für den Digoxinspiegel herangezogen.

Bei der Berechnung der Korrelationskoeffizienten wurde außerdem ein zweiter Rechengang durchgeführt, der die weiter vorne erwähnte Einteilung der Patienten A, B und C berücksichtigte.

a) Kardial-hämodynamische Parameter

aa) Linksventrikuläre Austreibungszeit

Nach einer Stunde während der höchsten Digoxinspiegel (30 min: $11,18 \pm 1,12$ ng/ml, 1h: $5,68 \pm 0,6$ ng/ml) ist keine statistisch signifikante Änderung nachweisbar. Erst nach 2 Stunden, wenn der Digoxinspiegel schon zu einem Mittelwert von $2,62 \pm 0,46$ ng/ml abgefallen ist, ist eine signifikante Verkürzung von $12,9 \pm 5,1$ msec festzustellen, die auch nach 3 Std. weiter besteht, nicht jedoch nach 4 Stunden. Die maximale Verkürzung mit $20,5 \pm 6,2$ msec ist nach 6 Stunden erreicht, zu dem Zeitpunkt, zu dem die Verteilung des Digoxins zwischen Blut und Gewebe abgeschlossen ist und die niedrigsten Spiegel mit $0,65 \pm 0,12$ ng/ml gemessen werden. Als Beispiel für einen typischen Verlauf sei Patient Nr. 3 herausgegriffen und graphisch dargestellt.



Daraufhin wurde untersucht, ob eine Beziehung zwischen der Höhe der Digoxinspiegel und der Länge der Austreibungszeit festzustellen ist und zwar wurde dazu der Korrelationskoeffizient zwischen beiden Größen berechnet. Dabei haben wir uns darauf beschränkt, ihn für die Zeitpunkte zu berechnen, an denen eine signifikante Verkürzung der Austreibungszeit festzustellen war, also für den 2-Stunden und 6-Stunden-Wert. Für den 2-Stunden-Wert ergab sich $r=0,30$, für den 6-Stunden-Wert $r = 0,48$. Auch der 6-Stunden-Wert, der unter Berücksichtigung der Trapezsummenformel für den Digoxinspiegel berechnet wurde, ergab mit $r = 0,36$ keine signifikante Relation.

Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten unter der Berücksichtigung der Gruppeneinteilung ergab folgende Werte:

2-Stunden-Wert:

A: $r = 0,25$

B: $r = -0,96$

C: $r = 0,06$

6-Stunden-Wert:

A: $r = -0,84$

B: $r = 0,01$

C: $r = 0,003$

6-Stunden-Wert: (Trapezsummenformel)

A: $r = 0,26$

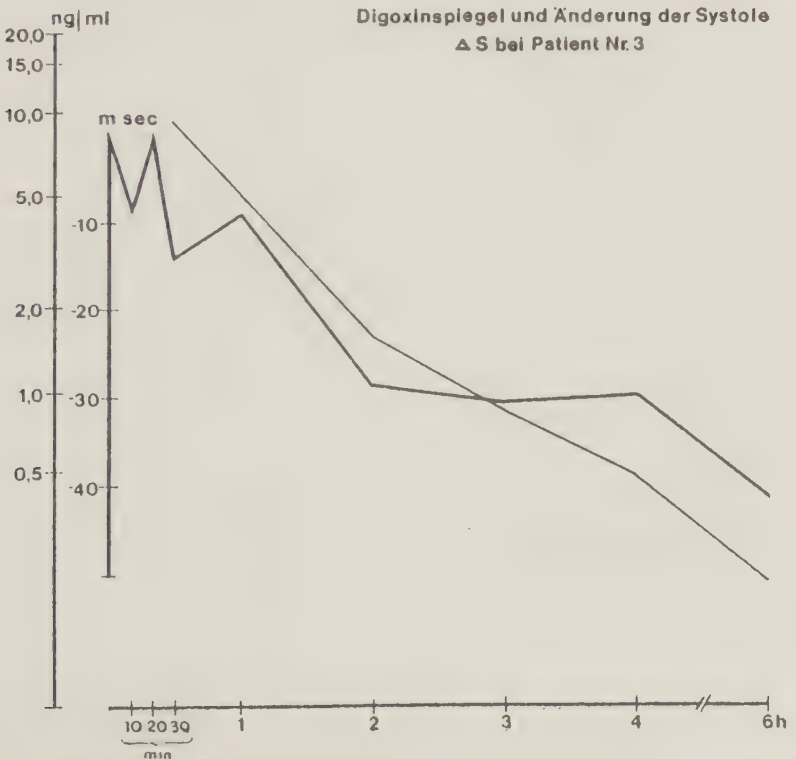
B: $r = -0,13$

C: $r = -0,46$

Auch hier ist keinerlei Beziehung zwischen der Höhe der Digoxinspiegel und der Länge der Austreibungszeit festzustellen.

bb) Systole

Die Systole zeigt ein ähnliches Verhalten, nämlich ebenfalls Verkürzung. Diese ist jedoch schon nach 10 min nach der Digoxingabe zur Zeit der höchsten Digoxinkonzentration nachweisbar. Mit Ausnahme des 20 und 30 min. Wertes bleibt die Verkürzung über die gesamte Meßdauer erhalten bzw. sie nimmt sogar zu. Nach einer Stunde beträgt die Systolendauer 385 ± 29 msec bei einem Ausgangswert von 393 ± 26 msec. Der Digoxinspiegel beträgt zu diesem Zeitpunkt $5,68 \pm 0,6$ ng/ml. Im folgenden Meßzeitraum nimmt die Verkürzung allmählich zu 2h: 376 ± 27 sec, 3h: 373 ± 29 msec, 4h: 376 ± 24 msec. Die maximale Verkürzung ist mit einem Wert von 368 ± 28 msec nach 6 Std. erreicht. Mittlerweile ist auch Digoxinspiegel exponentiell über 2h: $2,62 \pm 0,46$ ng/ml, 4h: $0,97 \pm 0,13$ ng/ml auf 6 h: $0,65 \pm 0,12$ ng/ml abgefallen. Zur graphischen Darstellung wurde ebenfalls Patient Nr. 3 gewählt.



Bei der Berechnung der Korrelationskoeffizienten ergaben sich folgende Werte:

$$1h: r = 0,54$$

$$2h: r = 0,32$$

$$4h: r = 0,47$$

$$6h: r = 0,68$$

Es zeigte sich also eine gewisse Korrelation für den 6-Stunden-Wert, den Wert, der etwa der Gewebskonzentration des Digoxin entspricht. Eine Tendenz zur Korrelation zeigte sich für den 1-Stunden-Wert.

6-Stunden-Wert (Trapezsummenformel)

$$r = -0,32$$

Durch diesen Wert läßt sich die oben gezeigte positive Korrelation jedoch nicht bestätigen.

Unter Berücksichtigung der Gruppeneinteilung ergaben sich folgende Ergebnisse!

1-Stunden-Wert:

$$A: r = 0,54$$

$$B: r = 0,62$$

$$C: r = 0,87$$

Es zeigte sich auch hier eine gewisse positive Korrelation, die für C mit $r = 0,87$ sogar gut ist. Allerdings fiel auf, daß gerade bei C die Digoxinspiegel am niedrigsten sind.

2-Stunden-Wert:

$$A: r = 0,54$$

$$B: r = -0,95$$

$$C: r = 0,26$$

4-Stunden-Wert:

$$A: r = -0,67$$

$$B: r = 0,57$$

$$C: r = -0,35$$

6-Stunden-Wert:

A: $r = -0,83$

B: $r = 0,15$

C: $r = 0,04$

6-Stunden-Wert (Trapezsummenformel):

A: $r = 0,26$

B: $r = 0,95$

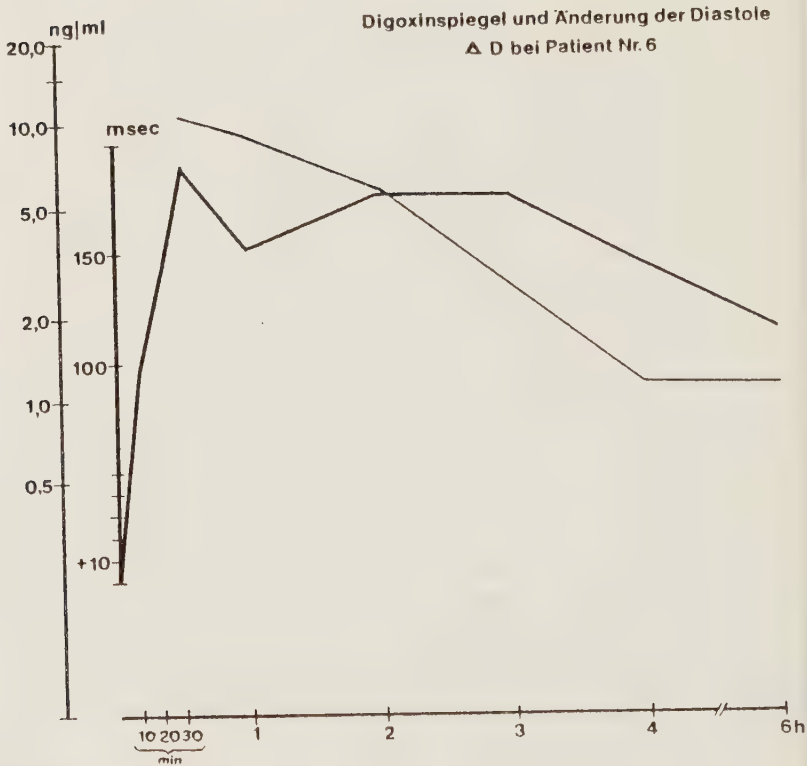
C: $r = -0,44$

Hier fiel die gute Korrelation für B mit $r = 0,95$ auf. Die Einbeziehung aller Werte, die doch stark schwanken, ließ einen endgültigen Schluß für eine positive Korrelation nicht zu.

cc) Diastole

Die Diastole erfährt im Gegensatz zur Systole eine Verlängerung, die mit 30 min nach Digoxingabe mit einer Zunahme von $125 \pm 21,5$ msec ihr Maximum erreicht. Der Mittelwert zu diesem Zeitpunkt beträgt 629 ± 198 msec, bei einem Ausgangswert von 503 ± 154 msec. Die Verlängerung ist jedoch auch schon nach 10 und 20 min signifikant. Die Digoxinspiegel haben zu diesem Zeitpunkt ihre höchsten Werte (30min: $11,18 \pm 1,12$ ng/ml). Die Verlängerung bildet sich in den folgenden Stunden immer mehr zurück (1h: 615 ± 189 msec, 2h: 611 ± 180 msec, 4 h: 565 ± 156 msec). Während dieser Zeit fällt auch der Digoxinspiegel kontinuierlich ab (1h: $5,68 \pm 0,6$ ng/ml, 2h: $2,62 \pm 0,46$ ng/ml, 4h: $0,97 \pm 0,46$ ng/ml). Nach 6 Stunden, wenn die Verteilung des Digoxins ins Gewebe zum Abschluß gekommen ist (6h: $0,65 \pm 0,12$ ng/ml) ist die Änderung der Diastole nicht mehr signifikant.

Im Anschluß daran erfolgt die Betrachtung des Verlaufes bei Patient Nr. 6.



Für die Korrelationskoeffizienten wurden folgende Werte berechnet:

30 min : $r = 0,13$

1h: $r = 0,15$

2h: $r = -0,17$

4h: $r = 0,56$

Der 4-Stunden-Wert zeigte eine Tendenz zur Korrelation.

Die Heranziehung der Gruppeneinteilung brachte folgende Ergebnisse:

30 min-Wert:

A: $r = -0,23$

B: $r = -0,85$

C: $r = 0,62$

Hier fiel im Sinne einer positiven Korrelation der Wert von C mit $r = 0,62$ auf.

1-Stunden-Wert:

A: $r = -0,93$

B: $r = -0,95$

C: $r = 0,01$

4-Stunden-Wert:

A: $r = 0,24$

B: $r = 0,86$

C: $r = -0,14$

Hier sollte der positive Wert von B $r = 0,86$ erwähnt werden.

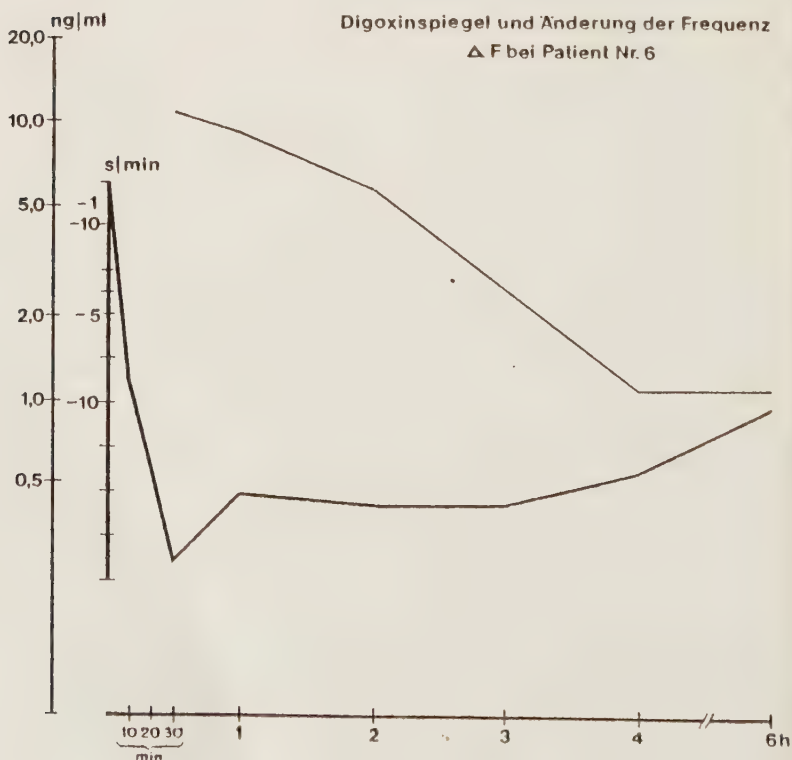
Auf Grund der vereinzelt positiven Korrelationskoeffizienten ließ sich jedoch keine allgemeine Beziehung zur Höhe der Digoxinspiegel aufstellen.

dd) Herzfrequenz

Nach 10 min ist bei allen Patienten eine deutliche Abnahme sichtbar, also zu einem Zeitpunkt, während die höchsten Digoxinspiegel gemessen wurden. Diese ist jedoch ähnlich wie bei der Diastole erst nach 30 min maximal mit einem Wert von $7,5 \pm 1,4$ Schläge/min bei einem Ausgangswert von 69 ± 13 Schläge/min.

Nach einer halben Stunde werden gleichzeitig mit $11,18 \pm 1,12$ ng/ml die höchsten Digoxinkonzentrationen gemessen. Diese Frequenzverlangsamung bestätigt sich

jedoch nur während der ersten drei Stunden und zwar mit den Werten 1h: 62 ± 14 Schläge/min, 2h: 63 ± 14 Schläge/min, 3h: 65 ± 13 Schläge/min. Die entsprechenden Werte der Digoxinspiegel betragen 1h: $5,68 \pm 0,6$ ng/ml, 2 h: $2,62 \pm 0,46$ ng/ml. Noch bevor die Digoxinverteilung ins Gewebe abgeschlossen ist, erfolgt ein Frequenzanstieg, so daß bei einigen Patienten am Ende der Meßdauer die Ausgangsfrequenz sogar überschritten wird. Als relativ typisch wird der Verlauf bei Patient Nr. 6 dargestellt.



Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten ergab folgende Werte:

30 min: $r = 0,25$

1h: $r = -0,25$

2h: $r = 0,03$

Aus diesen teils negativen Werten läßt sich keinerlei Korrelation erkennen.

Für die einzelnen Gruppen ließen sich folgende Werte berechnen:

30 min.-Wert:

A: $r = 0,19$

B: $r = 0,88$

C: $r = -0,71$

Es fällt der Wert von B mit $r = 0,88$ auf, der eine positive Korrelation anzeigt, wobei zu bemerken ist, daß die Gruppe B mittlere Digoxinspiegel aufweist.

1-Stunden-Wert:

A: $r = 0,33$

B: $r = -0,73$

C: $r = -0,65$

2-Stunden-Wert:

A: $r = 0,94$

B: $r = 0,96$

C: $r = -0,08$

Bei Gruppe A und B zeigte sich mit Werten von $r = 0,94$ und $r = 0,96$ eine sehr gute positive Korrelation.

ee) Schlagvolumen

Die Änderung des Schlagvolumens sind während der gesamten Meßdauer zu keinem Zeitpunkt signifikant. Auch aus den Tendenzen zur Änderung, die einen wellenförmigen Verlauf mit einer initialen Abnahme (10 min), einer Zunahme (1 Std.), dann wieder eine Abnahme bis zum Ende läßt sich keine Beziehung zum

Verlauf des Plasmadigoxinspiegels, der ja exponentiell abfällt, erkennen.

Auf die Berechnung der Korrelationskoeffizienten für den Digoxinspiegel und das Schlagvolumen wurde verzichtet, da es ja zu keiner signifikanten Änderung des Schlagvolumens als Folge der Digoxin-injektion kam.

ff) Herzminutenvolumen

Die maximale Änderung d. h. die größte Abnahme von $759,4 \pm 202,3 \text{ cm}^3/\text{min}$ findet sich bereits nach 10 min. Es wird ein Wert von $5975 \text{ cm}^3/\text{min}$ erreicht. Sie findet sich also zur Zeit der höchsten Digoxinspiegel (30 min: $11,18 \pm 1,12 \text{ ng/ml}$). Während die Digoxinspiegel im Verlauf der folgenden 6 Stunden, wie bereits mehrfach erwähnt, bis auf $0,65 \pm 0,12 \text{ ng/ml}$ abfallen, bleibt das Schlagvolumen bis auf den 4-Stunden-Wert vermindert. Die geringste Abnahme ist dabei nach einer Stunde mit $352,2 \pm 128,8 \text{ cm}^3/\text{min}$ zu verzeichnen. Die Verkleinerung ist auch nach 6 Stunden noch signifikant, wenn der Digoxinspiegel am niedrigsten ist.

Bei der Berechnung der Korrelationskoeffizienten ergaben sich folgende Werte:

30 min: $r = -0,18$

1h: $r = -0,374$

2h: $r = -0,768$

6h: $r = -0,768$

6h (Trapezsummenformel) $r = -0,884$

Es läßt sich keinerlei Beziehung zwischen Herzminutenvolumen und Höhe des Digoxinspiegels aufstellen.

Unter Berücksichtigung der Gruppeneinteilung ergaben sich folgende Ergebnisse:

30-min-Wert:

A: $r = 0,237$

B: $r = 0,703$

C: $r = -0,425$

1-Stunden-Wert:

A: $r = -0,783$

B: $r = -0,182$

C: $r = -0,45$

2-Stunden-Wert:

A: $r = -0,987$

B: $r = 0,523$

C: $r = -0,977$

6-Stunden-Wert:

A: $r = 0,721$

B: $r = -0,725$

C: $r = -0,915$

6-Stunden-Wert (Trapezsummenformel):

A: $r = -0,878$

B: $r = 0,286$

C: $r = -0,995$

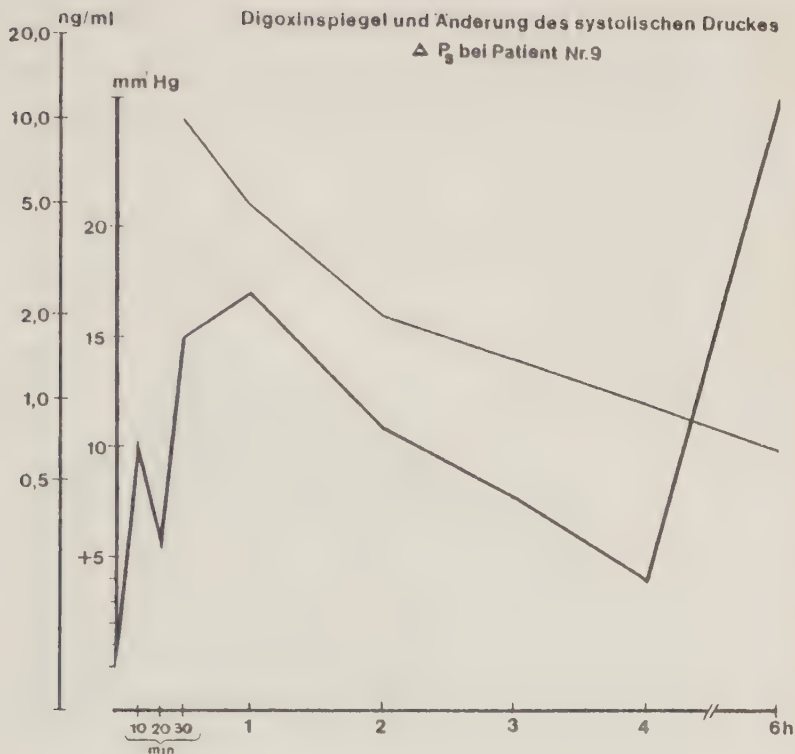
Lediglich bei dem 6-Stunden-Wert der Gruppe A läßt sich mit $r = 0,721$ eine positive Korrelation nachweisen, wobei auch Gruppe A den höchsten Digoxinspiegel hat. Außerdem zeigt auch der 30-min-Wert der Gruppe B einen positiven Korrelationskoeffizienten.

b) Blutdruckverhalten

Im folgenden sollen das Blutdruckverhalten sowie die peripher-hämodynamischen Größen wie der totale periphere Widerstand und die Pulswellengeschwindigkeit betrachtet werden, wobei insbesondere festgestellt werden soll, ob eine Korrelation zu den zu Beginn hohen Digoxinspiegeln besteht, da die bisherigen Ergebnisse einen solchen Zusammenhang vermuten lassen.

aa) Arterieller Druck

Die Änderungen betreffen hauptsächlich den systolischen Wert. Der Anstieg erstreckt sich zunächst auf die erste Stunde, während derer die Digoxinspiegel am höchsten sind. Bereits nach 10 min beginnt der Anstieg, der nach 30 min $9,5 \pm 2,2$ mmHg beträgt bei einem Durchschnittswert von 134 ± 25 mm Hg. Auch nach 1 Stunde ist die Zunahme noch signifikant. Die Druckschwankungen in den folgenden 4 Stunden sind nicht mehr signifikant. Am Ende der Meßperiode erfolgt nochmals ein Anstieg, der mit $13,0 \pm 4,0$ mmHg den zu Beginn noch übertrifft. Die Druckänderungen des diastolischen Druckes entsprechen in ihrem Verlauf denen des systolischen. Jedoch sind nur die ersten beiden Werte signifikant. Der Verlauf bei Patient Nr. 9 wird graphisch dargestellt.



Bei der Berechnung der Korrelationskoeffizienten ergaben sich folgende Werte:

30 min : $r = -0,295$

1h : $r = -0,743$

6h : $r = -0,45$

6h (Trapezsummenformel): $r = -0,701$

Unter der Berücksichtigung der Gruppeneinteilung ergaben sich folgende Ergebnisse:

30 min-Wert:

A: $r = 0,696$

B: $r = -0,978$

C: $r = -0,928$

1-Stunden-Wert:

A: $r = 0,985$

B: $r = 0,804$

C: $r = -0,886$

6-Stunden-Wert:

A: $r = 0,371$

B: $r = 0,989$

C: $r = 0,996$

6-Stunden-Wert (Trapezsummenformel)

A: $r = -0,772$

B: $r = -0,218$

C: $r = 0,899$

Wie aus der obigen Übersicht zu ersehen ist, ergibt sich für den 30 min-Wert der Gruppe A mit $r = 0,696$ eine hinreichend gute Korrelation. Beim 1-Stunden-Wert hat die Gruppe B mit $r = 0,804$ einen positiven Korrelationskoeffizienten. Beim 6-Stunden-Wert zeigen die Gruppe B und C $r = 0,989$ und $r = 0,996$ eine sehr gute Korrelation. Diese wird für die Gruppe C noch durch den 6-Stunden-Wert berechnet nach der Trapezsummenformel gestützt. Dabei ist auffällig, daß gerade diese beiden Gruppen die niedrigen Digoxinspiegel haben.

bb) Mittlerer arterieller Druck

Sein Verhalten ist fast ausschließlich durch die Änderung des systolischen Druckes bedingt. Auch er steigt bis zu 30 min nach Digoxingabe an, also während der höchsten Digoxinkonzentration im Blut und zwar um $5,6 \pm 1,8$ mmHg. Die folgenden Druckänderungen sind nicht mehr signifikant. Der 6-Stunden-Wert zeigt ebenfalls wieder eine maximale Änderung wie auch schon der systolische Wert. Die Zunahme beträgt $6,9 \pm 1,8$ mmHg.

Bei der Berechnung der Korrelationskoeffizienten ergaben sich folgende Werte:

30 min $r = -0,353$

6h : $r = -0,523$

6h (Trapezsummenformel): $-0,599$

Unter Berücksichtigung der Gruppeneinteilung ergaben sich folgende Ergebnisse:

30 min-Wert:

A: $r = 0,975$

B: $r = -0,954$

C: $r = -0,720$

6-Stunden-Wert:

A: $r = 0,862$

B: $r = -0,506$

C: $r = -0,675$

6-Stunden-Wert (Trapezsummenformel)

A: $r = 0,223$

B: $r = 0,868$

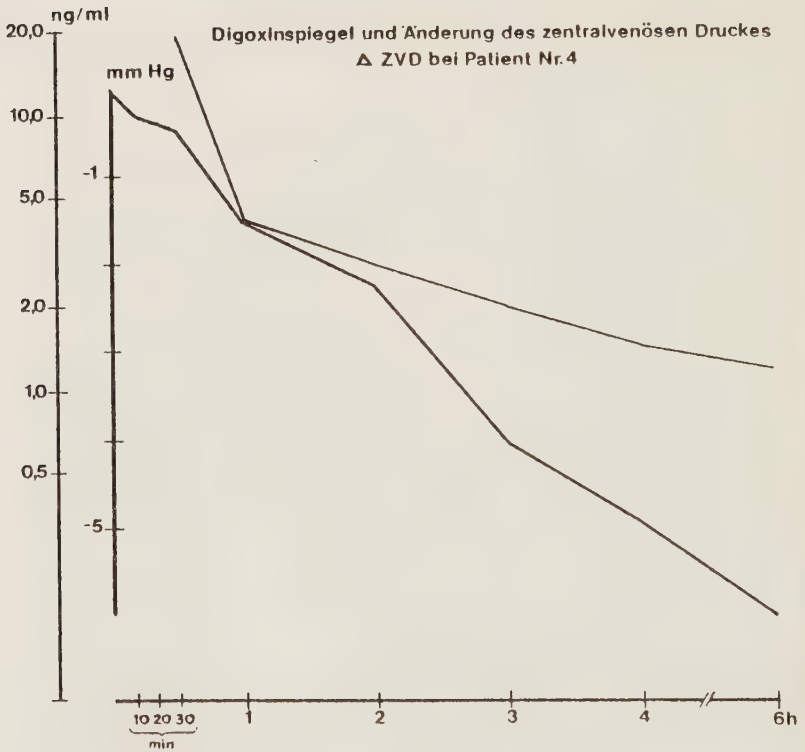
C: $r = -0,451$

Es ergibt sich somit bei der Gruppe A eine positive Korrelation für den 30 min-Wert mit $r = 0,975$ und für den 6-Stunden-Wert (Trapezsummenformel) mit $r = 0,862$. Der 6-Stunden-Wert (Trapezsummenformel) für B zeigt mit $r = 0,868$ ebenfalls eine positive Korrelation.

cc) Zentralvenöser Druck

In den ersten 30 min zur Zeit der höchsten Digoxinspiegel ist keine signifikante Änderung seiner Werte nachweisbar. Erst mit dem 1-Stunden-Wert beginnt dann eine Abnahme, die über 3 Stunden anhält mit einem Maximalwert nach 4 Stunden, der $2,2 \pm 0,5$ mm Hg beträgt. Zu dieser Zeit ist auch die Gewebsverteilung des Digoxins schon fast zu Ende. Die Abnahme nach 6 Stunden ist nicht mehr signifikant, zeigt jedoch eine Tendenz zur Rückkehr zum Ausgangswert an.

Patient Nr. 4 zeigt einen relativ typischen Verlauf und wird im folgenden dargestellt.



Bei der Berechnung der Korrelationskoeffizienten ergaben sich folgende Werte:

1h: $r = -0,626$

2h: $r = -0,227$

4h: $r = -0,669$

Unter der Berücksichtigung der Gruppeneinteilung ergaben sich folgende Werte:

1-Stunden-Wert:

A: $r = - 0,879$

B: $r = - 0,987$

C: $r = - 0,504$

2-Stunden-Wert:

A: $r = - 0,363$

B: $r = - 0,921$

C: $r = - 0,304$

4-Stunden-Wert:

A: $r = 0,505$

B: $r = 0,500$

C: $r = -0,792$

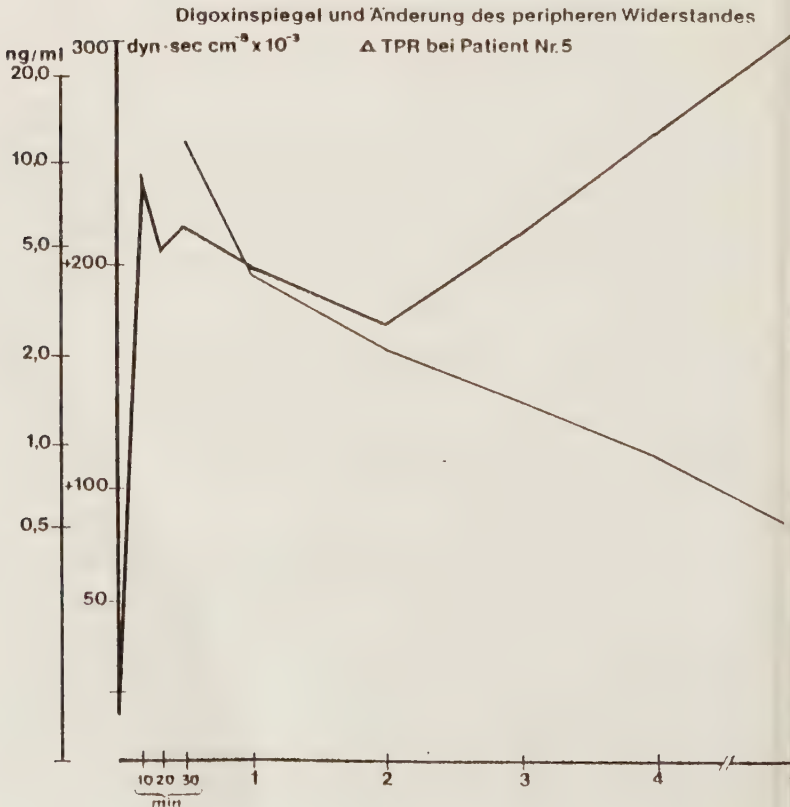
Es ergab sich zu keinem Zeitpunkt eine positive Korrelation zwischen Digoxinspiegel und zentral-venösem Druck, wenn man von einer gewissen Tendenz, beim 4-Stunden-Wert von A und B mit $r = 0,505$ und $r = 0,500$ absieht.

c) Peripher-hämodynamische Parameter

aa) Gesamter peripherer Widerstand

Der gesamte periphere Widerstand TPR ist während der ganzen 6-stündigen Meßdauer erhöht. Die höchsten Werte sind sowohl zu Beginn während der ersten Stunde, also zur Zeit der sehr hohen Digoxinspiegel, als auch am Ende der Meßperiode nach 6 Stunden zu messen, wenn die Digoxinspiegel auf $0,65 \pm 0,12$ ng/ml gefallen sind. Bereits nach 10 min zeigt sich eine Zunahme, die nach einem geringen Abfall nach 20 min noch durch den 30 min-Wert bestätigt

wird und mit $0,201 \text{ dyn sec cm}^{-5}$ ($s = \pm 0,037 \text{ dyn sec cm}^{-5}$) fast dem Maximalwert von $0,207$ ($s = \pm 0,048$) dyn sec cm^{-5} nach 6 Stunden entspricht. Bei folgenden Meßpunkten zwischen 1 und 4 Stunden sind die Werte des TPR deutlich niedriger, aber die Zunahme zum Ausgangswert ist noch signifikant. Am Ende der Meßperiode nach 6 Stunden, wenn die Gewebsverteilung als abgeschlossen gelten kann, steigt der TPR, die bereits erwähnt, nochmals steil an und erreicht seinen Maximalwert. Als Beispiel wird Patient Nr. 5 dargestellt.



Bei der Berechnung der Korrelationskoeffizienten ergaben sich folgende Werte:

30 min : $r = - 0,141$

1h : $r = 0,280$

2h : $r = 0,466$

4h : $r = - 0,125$

6h : $r = 0,030$

6h (Trapezsummenformel) : $r = 0,159$

Unter der Berücksichtigung der Gruppeneinteilung ergaben sich folgende Ergebnisse:

30 min-Wert:

A: $r = 0,129$

B: $r = -0,999$

C: $r = -0,423$

1-Stunden-Wert:

A: $r = 0,511$

B: $r = 0,771$

C: $r = 0,009$

2-Stunden-Wert:

A: $r = 0,606$

B: $r = -0,998$

C: $r = 0,585$

4-Stunden-Wert:

A: $r = - 0,365$

B: $r = 0,222$

C: $r = 0,182$

6-Stunden-Wert:

A: $r = 0,999$

B: $r = 0,290$

C: $r = 0,622$

6-Stunden-Wert (Trapezsummenformel):

A: $r = 0,309$

B: $r = 0,224$

C: $r = 0,167$

Für den 1-Stunden-Wert ergibt sich bei Gruppe B mit $r = 0,771$ eine positive Korrelation. Die 2-Stunden-Werte A und C haben ebenfalls mit $r=0,606$ und $r = 0,585$ einen positiven Korrelationskoeffizienten. Beim 6-Stunden-Wert fällt A mit einem sehr guten Wert von 0,999 auf. Gruppe C zeigt auch hier eine gewisse Korrelation ($r = 0,622$).

bb) Pulswellengeschwindigkeit

Da die Pulswellengeschwindigkeit während der gesamten Meßdauer keine signifikante Änderung aufweist, läßt sich eine Beziehung zu dem exponentiellen Verlauf der Plasmadigoxinspiegel ebenfalls nicht zeigen, weil ein Effekt weder zu Beginn unter dem Einfluß der hohen Plasmawerte noch unter dem der niedrigen zu sehen ist. Es wurden aus diesem Grunde auch keine Korrelationskoeffizienten berechnet.

D. DISKUSSION

Im Mittelpunkt der modernen Herztherapie stehen nach wie vor unbestritten Digitalisglykoside. Zunächst erfolgte die Anwendung empirisch und der Therapieerfolg konnte nur anhand klinischer Parameter kontrolliert werden. Haupterfolgsorgan der Digitaliswirkung ist, wie schon lange bekannt, das Herz. Als Maß für die Herzleistung wurde schon früh die Kontraktilität angeführt. Durch die modernen Herzkatheteruntersuchungen wurde die *invivo* Messung der Kontraktilität anhand der von verschiedenen Forschergruppen (1,41,65) angegebenen Messung des intraventrikulären Druckanstieges d.h. dp/dt Änderung des linken Ventrikels möglich. Allerdings sind diese Untersuchungen zur Überprüfung der Digitaliswirkung zu aufwendig und risikoreich. So wurde in der Folgezeit nach anderen Meßparametern gesucht, die die gesicherte positiv inotrope Wirkung des Digoxins sicher, reproduzierbar und gefahrlos für den Patienten widerspiegeln. WEISLER et al (69) fand als nicht invasive Methode der Messung der Kontraktilität die Messung der systolischen Zeitintervalle, indem er simultan ein EKG, ein Phonokardiogramm und eine arterielle Pulskurve aufzeichnete. Auf diese Art und Weise konnte er die positiv inotrope Wirkung des Digoxins bei Herzkranken und Gesunden (68, 70) bestätigen. Es war Ziel unserer Untersuchung, den Wert einer neuen nicht invasiven Technik, der Impedanzkardiographie, für die Überprüfung der Digitaliswirkung zu überprüfen. Sie wurde vor allem auch durch ihre Anwendung bei der NASA (25) bekannt. Neben der Erfassung von Kontraktilitätsparametern wie systolischer Zeit-

intervalle erlaubt sie durch die Messung der herzzyklusabhängigen Veränderungen des Thoraxwiderstandes die Berechnung des Schlagvolumens und damit des Herzminutenvolumens (2,22-24,27). Seit SMITH et al (61) die radioimmunologische Bestimmung der Plasmakonzentration des Digoxins eingeführt haben, steht eine weitere Methode zur Kontrolle des Therapieerfolges zur Verfügung, dies allerdings nur, wenn die Höhe der Digitalisplasmaspiegel zur Digitaliswirkung in Korrelation steht. Für die Digitalisintoxikation ist eine solche Korrelation zur Höhe der Plasmaspiegel durch verschiedene Forscherteams (3,17,20,48) schon nachgewiesen. Für den therapeutischen Bereich hat SHAPIRO et al (58) in seinen Untersuchungen versucht, die Plasmadigoxinspiegel mit den myokardialen Effekten zu korrelieren, gemessen an den systolischen Zeitintervallen. Er fand dabei eine signifikante Abnahme der Austreibungszeit, der Anspannungszeit und der Herzfrequenz. Die inotropen Effekte beginnen zur Zeit des frühen Abfalls der Digoxinspiegel, verlaufen dann parallel zu den Plasmawerten in der Equilibrationsphase. Die Frage, ob der Blutspiegel mit dem therapeutischen Effekt korreliert, wurde ebenfalls von GREEFF, LARBIG und JAHRMÄRKER (21) diskutiert. LARBIG äußerte hierzu, daß die Beantwortung dieser Frage sehr schwierig sei, weil die Voraussetzungen einer Kontraktilitätssteigerung unterschiedlich seien. LUKAS et al (36) fand 12 Std. nach einer einmaligen Dosis von 1 mg Digitoxin oral eine Korrelation zwischen der Höhe des Blutspiegels und der Verkürzung der linksventrikulären Austreibungszeit ($r = 0,85$). In unserer Studie sollte ebenfalls diese Beziehung im therapeutischen Bereich untersucht werden. Dazu wurde versucht mit Hilfe der Messung der systolischen Herz-

zeitintervalle, sowie des Herzminutenvolumens und des Schlagvolumens anhand der Impedanzkardiographie bei herzgesunden Patienten den zeitlichen Verlauf der Digoxinwirkung nach einer einmaligen i.v. Applikation bei gleichzeitiger radioimmunologischer Bestimmung der Plasmakonzentration bis zum Erreichen des Pseudo-äquilibriums zwischen Blut und Gewebe zu erfassen. Hierzu wurden die Korrelationskoeffizienten zwischen der Höhe des Plasmaspiegels und dem jeweiligen Effekt berechnet. Da wenige Untersuchungen über die direkte Glykosidwirkung an den Gefäßen vorliegen (5,43) wurden im Rahmen unserer Untersuchung auch der periphere Gefäßwiderstand sowie die Pulswellengeschwindigkeit und der arterielle Druck bestimmt, um so eine Information über die Gefäßwirkung zu erhalten. Im folgenden seien nun unsere Ergebnisse im Vergleich mit denen früherer Untersuchungen besprochen. Zunächst sei die kardiale Hämodynamik anhand der systolischen Zeitintervalle, der Herzfrequenz sowie des Herzminutenvolumens und des Schlagvolumens, die alle eine Aussage über die Kontraktilität ermöglichen, betrachtet.

Unsere Befunden lassen einen positiv inotropen Digoxineffekt bereits 10 min nach der i.v. Applikation nachweisen und zwar anhand der Systole, die bereits zu diesem Zeitpunkt signifikant verkürzt ist, dies auch über den gesamten Meßzeitraum bleibt bzw. die Verkürzung sogar zunimmt. Das Maximum wird jedoch erst 6 Stunden nach akuter Gabe erreicht. Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten ergab folgende Werte: Nach 1 Std.: $r = 0,54$, 2h: $r = 0,32$, 4h: $r = 0,47$, 6h: $r = 0,68$. Bei diesem letzten Wert läßt sich also eine positive Korrelation nachweisen. Dieses Ergebnis bestätigt die These, daß für den therapeutischen Effekt die Gewebskonzentration ent-

scheidend ist. Leider läßt sich dieses Ergebnis nicht durch die für die drei Gruppen berechneten Werte stützen. Die linksventrikuläre Austreibungszeit zeigt in den ersten 60 min. keine statistisch faßbare Änderung gegenüber dem Ausgangswert, reagiert jedoch dann ebenfalls gleichsinnig mit einer bleibenden Verkürzung, die ihr Maximum auch nach 6 Stunden hat. Die Korrelationskoeffizienten ergaben mit $r = 0,30$, berechnet für den 2-Stunden-Wert $r = 0,48$, berechnet für den 6-Stunden-Wert, keine verwertbare Korrelation. Hier sei die Untersuchung von LUKAS et al (36) erwähnt, der für Digoxin und die Verkürzung der Austreibungszeit einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,85$ fand. Die Verkürzung der systolischen Zeitintervalle wird begleitet von einer gegensinnig ausgeprägten Verlängerung der Diastolendauer, deren Maximum nach 30 min liegt und im Gegensatz zu den systolischen Änderungen nur bis 4 Stunden andauert. Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten ergab folgendes: $r = 0,13$ (30 min), $r = 0,15$ (6h), $r = -0,17$ (2h) $r = 0,56$ (4h). Lediglich dieser letzte Wert zeigt eine geringe positive Korrelation. Da jedoch das Wirkungsmaximum nach 30 min liegt ist er wohl schwer als beweisend anzusehen. In dieser Verlängerung der Diastolendauer ist auch der bekannte ökonomisierende Effekt der Glykoside begründet, da dadurch die Blutversorgung des Myocard verbessert wird. Parallel zur Verlängerung der Diastole tritt eine Verminderung der Herzfrequenz ein, mit Beginn ebenfalls nach 10 min und Maximum nach 30 min, die auch nur 3 Stunden anhält und den negativ chronotropen Effekt der Glykoside widerspiegelt. Mit Korrelationskoeffizienten von $r = -0,25$ (30 min) $r = -0,23$ (1h) $r = -0,03$ (2h) ergibt sich auch für diesen Parameter keine Korrelation. Mit diesen Ergebnissen bestätigen wir Untersuchungen von WEISSLER

et al (68 - 70) und AHMED et al (1) die nachweisen konnten, daß eine Verkürzung der Systole, der linksventrikulären Austreibungszeit und der isovolumetrischen Anspannungszeit mit einer Verbesserung der Myokardfunktion korreliert. BRAUNWALD et al (5) zeigten, daß ein positiv inotroper Digoxineffekt beim Gesunden nicht notwendigerweise zu einer Erhöhung der Auswurfleistung führt. BELZ et al (4) fand übereinstimmend mit unseren Ergebnissen eine Verkürzung der Systole 2 bis 4 Stunden nach einer Digoxininfusion. Im Gegensatz zu uns findet er keine statistisch signifikante Digoxinwirkung auf die Frequenz, was eventuell mit den unterschiedlichen Versuchsbedingungen zu erklären ist, da BELZ eine Digoxininfusion von 2,5 Stunden Dauer vorgenommen hat und die sehr hohen Plasmaspiegel wie sie zu Beginn unserer Untersuchung nicht erreicht wurden. LIST et al (34) und LEVY et al (32) kamen bei völlig gegensätzlichen Kollektiven zu ähnlichen Ergebnissen. Und zwar führte LIST eine Untersuchung an chirurgischen Alterspatienten mit normaler Myokardfunktion durch, die klären sollte, ob eine prophylaktische Digitalisierung bei älteren Patienten im Hinblick auf eine myocardiale Belastung sinnvoll ist. Dabei konnte er 10 min nach i.v. Injektion von beta-Methyldigoxin eine signifikante Verkürzung der Anspannungszeit feststellen, nicht jedoch der Austreibungszeit. LEVY untersuchte die Wirkung einer akuten oralen Digoxindosis auf die systolischen Zeitintervalle normaler Neugeborener, die eine über Stunden dauernde signifikante Verkürzung der Anspannungszeit zeigte, während eine Verminderung der linksventrikulären Austreibungszeit nur vorübergehend meßbar war. So unterschiedlich auch die Kollektive sein mögen, ist die Hauptaussage der Untersuchungen doch gleich, indem sie den

positiv inotropen Effekt des Digitalis gemessen mit der nicht invasiven Methode der systolischen Zeitintervalle bestätigen. Die positiv inotrope Digitaliswirkung fand auch BRAUNWALD et al (5) mit einer wesentlich aufwendigeren und eingreifenderen Untersuchungsmethode. Ein anderer Autor MASON et al (41) stellte ebenfalls eine digitalisinduzierte Stimulation des gesunden Myokards fest und zwar durch die Messung der intraventrikulären Druckänderungsgeschwindigkeit des linken Ventrikels. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch SONNENBLICK et al (65). Bei seiner Untersuchung, bei der er Quabain verwendete, fand er eine Steigerung der myokardialen Kontraktilität, die widergespiegelt wurde durch den Verlauf der Kraft-Geschwindigkeitskurve, die nach rechts oben verlagert wurde. Die Verkürzungsgeschwindigkeit nahm zu und der intraventrikuläre Druck stieg. Trotz Verbesserung der Kontraktilität war keine Zunahme des Herzauswurfs zu verzeichnen, wenn kein Herzfehler vorlag. Auch wir fanden in unserer Studie keine Zunahme des Herzminutenvolumens, sondern im Gegenteil sogar eine Abnahme.

Die Betrachtung, der mit der Impedanzkardiographie erhaltenen systolischen Kontraktilitätsparameter sowie die Berechnung der Korrelationskoeffizienten zeigen, daß während des Verteilungsvorgangs die Wirkung nicht mit der Höhe der Plasmaspiegel korreliert. Die 30 min nach i.v. Injektion von 1 mg Digoxin sehr hohen und über dem therapeutischen Bereich von 1,5 - 2 ng/ml liegenden Blutspiegel fielen rasch ab und erreichten zwischen 4. und 6. Stunde nach der Applikation die langsame Eliminationsphase. Zu dieser Zeit kann mit dem Beginn der Einstellung eines Pseudoäquilibrium zwischen Blut und Gewebe gerechnet werden, wenn man wie REUNING et al (49) das Modell eines Zweikompartment annimmt. Unter Verwendung dieser Befunde berechnete er, daß während der Verteilung die Wirkungsintensität mit der Gewebskon-

zentration und nicht mit den Plasmaspiegeln einhergeht. SHAPIRO et al (58) fanden bei ihren Untersuchungen ähnliche Befunde, die nachweisen, daß erst nach abgeschlossener Verteilung der Zeitwirkungsverlauf mit dem Plasmaspiegel korreliert. Unsere Ergebnisse stimmen also weitgehend mit diesen Befunden überein. Auch SCHAUMANN (53,54) gab an, bei akuter Gabe von Digoxin keine Parallele zwischen Plasmaspiegel und positiv inotroper Wirkung besteht. Ebenso sind für die therapeutische Wirkung nicht die relativ hohen Spiegel in den ersten Stunden relevant, sondern die, die sich bei einer Erhaltungstherapie nach der Verteilung des Glykosids im Organismus einstellen. Bei unserer Untersuchung konnten jedoch auch für den 6-Stunden-Wert des Plasmaspiegels sowie auch den nach der Trapezsummenformel berechneten Glykosidspiegel und dem jeweiligen Effekt, gemessen anhand der systolischen Zeitintervalle keine Korrelation festgestellt werden. Eine der Hauptwirkungen des Digitalis am insuffizienten Herzen ist bekanntlich eine Erhöhung der Herzauswurfleistung infolge der verbesserten Kontraktilität. Bei unserem Kollektiv von herzgesunden Männern geht die festgestellte positiv inotrope Digoxinwirkung nicht mit einer Erhöhung der kardialen Auswurfleistung einer d.h. es ist keine parallele Erhöhung des Schlag- und Herzminutenvolumens zu beobachten. Über den gesamten Untersuchungszeitraum ist in unserer Studie keine statistisch signifikante Änderung des Schlagvolumens festzustellen, wahrscheinlich auch dadurch bedingt, daß bei den einzelnen Probanden wohl glykosidbedingte Änderungen da sind, das Verhalten im einzelnen aber so unterschiedlich ist, daß sich im Mittel keine Signifikanz ergibt. Die Diskrepanz zur positiv inotropen Wirkung scheint noch größer

zu sein bei der Betrachtung des Herzminutenvolumens. Dieses ist über den gesamten Meßzeitraum statistisch signifikant erniedrigt. Das Maximum ist bereits nach 10 min erreicht. Die Korrelationskoeffizienten sind: $r = -0,18$ (30 min), $r = -0,374$ (1h), $r = -0,768$ (2h), $r = -0,716$ (6h) $r = -0,884$ (6h Trapezsummenformel). Dieser Effekt ist nicht als cardiale Wirkung anzusehen, da zwar zu diesem Zeitpunkt extrem hohe Plasmaspiegel vorliegen, das Pseudoäquilibrium zwischen Blut und Gewebe jedoch noch nicht erreicht ist und die hypothetischen Digoxinrezeptoren des Myocards noch nicht besetzt sind. Am ehesten ist die Abnahme des Herzminutenvolumens bei gleichbleibendem Schlagvolumen durch den negativ chronotropen Effekt zu erklären. BRAUNWALD et al (5) beschrieb ebenfalls in einer Untersuchung, daß ein positiv inotroper Digoxineffekt bei Gesunden nicht notwendigerweise zu einer Erhöhung der Auswurfleistung führt, wie weiter vorne schon erwähnt. Hier sei auch nochmals auf die Untersuchung von SONNENBLICK et al (65) hingewiesen, der ebenfalls keine Erhöhung der Auswurfleistung fand. RODMANN et al (50) fand auch bei Herzminutenvolumen-Bestimmungen mit der Farbstoffverdünnungsmethode an Herzgesunden 10 min. nach i.v. Digitalisapplikation eine signifikante Abnahme des Herzminutenvolumens, die nach vorübergehender Zurückkehrtendenz zum Ausgangswert nach einer Stunde erneut auftrat. Eine digitalisinduzierte Verbesserung der Myokardfunktion bei gleichzeitiger Verringerung des Auswurfvolumens beschrieb auch WILLIAMS et al (72). Dieses Verhalten mag auch auf die weiter hinten zu besprechenden extrakardialen, am peripheren Gefäßsystem angreifenden Wirkungen des Digoxin zurückzuführen sein. Hierzu sei eine Untersuchung von SCHRÖDER et al (57) erwähnt, der bei Digitalisierung des Herzminutenvolumens fand, ebenso wie der arterielle Blutdruck und der periphere Widerstand nicht beeinflusst wurden. Lediglich die Herzfrequenz wurde

* von Herzgesunden bis zur Erhaltungsdosis keine Änderung

signifikant gesenkt. Abschließend zur Betrachtung des zeitlichen Verlaufs der Digoxinwirkung auf die zentrale Hämodynamik und der Höhe der Plasmaspiegel ist zusammenfassend zu sagen: In Übereinstimmung mit zahlreichen vorherigen Untersuchungen fanden wir bei unseren herzgesunden Patienten eine signifikante Verkürzung der systolischen Zeitintervalle im Sinne eines positiv inotropen Effektes, der jedoch keine Änderung des Schlagvolumens bewirkt hat. Vielmehr ließ sich eine Verminderung des Herzminutenvolumens nachweisen. Außerdem ist noch eine Verminderung der Herzfrequenz und eine wohl dadurch bedingte Verlängerung der Diastolendauer anzuführen. Die Impedanzkardiographie hat sich dabei als praktikable Methode erwiesen. Eine quantitative Beziehung zwischen der Höhe des Digoxinspiegels und dem bewirkten Effekt konnte während des von uns betrachteten Zeitraumes von 6 Stunden nicht nachgewiesen werden, wie anhand der berechneten Korrelationskoeffizienten zu ersehen ist. Eine Ausnahme stellt lediglich die Systole dar.

Im folgenden seien nun das Blutdruckverhalten und die Wirkung auf das periphere Gefäßsystem nach Digoxininjektion betrachtet. Der systolische und ebenfalls der diastolische Druck stiegen im Verlauf der 1. Stunde an. In den darauffolgenden Stunden waren zwar Druckschwankungen zu registrieren, die jedoch nicht signifikant waren. Nach 6 Stunden erfolgte dann nochmals ein maximaler Anstieg des Druckes. Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten für 30 min, 1 Std. und 6 Stunden ergaben mit $r = -0,295$, $r = -0,743$ und $r = -0,45$ keine verwertbaren Werte. Der mittlere arterielle Druck entsprach in seinem Verhalten dem des systolischen. Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten ergab $r = 0,353$ (30 min) und $r = -0,523$ (6 Std). Der zentralvenöse Druck entwickelte sich scherenartig zum arteriellen, in dem er im Gegensatz zu diesem eine Abnahme zeigte, allerdings zeitlich versetzt. In der ersten Stunde, zur Zeit der Änderung des arteriellen Druckes, zeigt der zentralvenöse Druck keine Änderung.

Erst nach dieser Zeit begann die Abnahme, die dann bis zur 4. Stunde anhielt. Mit korrelationskoeffizienten von $r = -0,626$ (1 Std) $r = -0,227$ (2 Std) und $r = -0,669$ (4 Std) ließ sich ebenfalls keine quantitative Beziehung zur Höhe der Digoxinspiegel nachweisen. Aus dieser zeitlichen Verschiebung und der gegenläufigen Tendenz mag auf zwei verschiedene Mechanismen geschlossen werden, auch darauf begründet, daß sich die arteriellen Druckänderungen hauptsächlich zur Zeit der hohen Digoxinspiegel abspielen, während die des zentralvenösen Druckes eher mit dem zunehmenden Gewebsspiel parallel gehen. Diese Vermutung läßt sich jedoch nicht durch entsprechende Korrelationskoeffizienten stützen. Dann sei aber noch der Endanstieg des arteriellen Druckes zu erwähnen, der sich so nicht klären ließ. Andererseits ist ja der Druck eine Funktion der Gefäße und des Herzens, so daß der Anstieg durch die bessere Herzleistung bedingt ist. Mit diesen Ergebnissen können wir Untersuchungen von BRAUNWALD et al (5) bestätigen, der durch Verabreichung von Ouabain in üblicher klinischer Dosierung bei normalen Versuchspersonen einen Anstieg des systolischen Druckes erzielen konnte. Gleichzeitig durchgeführte Messungen der Durchblutung an der oberen Extremität zeigten eine Abnahme, eine Erhöhung des venösen Tonus, und eine Zunahme des peripheren Widerstandes. Bei unseren Untersuchungen nach i.v. Gabe von Digoxin wurde ebenfalls eine Zunahme des peripheren Gesamtwiderstandes offensichtlich. Dieser Effekt beginnt bereits nach 10 min und bleibt hauptsächlich während der ersten halben Stunde maximal ausgeprägt. Da zu diesem Zeitpunkt die höchsten Digoxinplasmaspiegel vorliegen, könnte dieses frühe und schnelle Eintreten einer maximalen Wirkung als Ausdruck einer

direkten Digoxinwirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur angesehen werden, zumal die Pulswellengeschwindigkeit, die ein Maß für die Elastizität der Gefäßwand ist, nicht signifikant beeinflusst wird. Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten ergab folgende Werte: $r = - 0,141$ (30 min) $r = 0,280$ (1 Std) $r = 0,466$ (2 Std) $r = - 0,125$ (4 Std) $r = 0,03$ (6 Std). Daraus läßt sich eine quantitative Beziehung, die die obige Theorie untermauern könnte, jedoch nicht ableiten. Für diese sprechen aber auch Befunde von MASON et al (42 - 44), der den Effekt möglicher reflektorischer Änderungen des arteriellen Tonus ausschloß, indem er die antiadrenerge Substanz Guanethidin zuvor anwandte. Diese Theorie der direkten konstriktorischen Wirkung hoher Plasmadigoxinkonzentrationen auf die Gefäßwand wird auch durch Untersuchungen von SCHRÖDER et al (57) gestützt, der aber im Gegensatz zu uns keine erhöhten Blutdruckwerte fand. Allerdings hatte er sein Kollektiv während 1-3 Wochen bis zur Erhaltungsdosis digitalisiert. Während dieser Therapie wurden nie so hohe Digoxinspiegel wie im Akutversuch erreicht, so daß die ausbleibende Änderung des Widerstandes nicht überrascht. Auch tierexperimentell war ROSS et al (51,52) und BRAUNWALD et al (5) der Nachweis einer direkten Gefäßwirkung gelungen. Ebenso konnte LEONARD et al (31) an einem isolierten Venensegment den vasokonstriktorischen Effekt des Digitalis nachweisen. Diese am Gefäßsystem festgestellten Änderungen dürfen wohl auch als Erklärung für die Abnahme des Herzminutenvolumens dienen, die ja in gewissem Widerspruch zur positiv inotropen Wirkung des Digoxin steht und durch die negativ chronotrope nicht ausreichend begründet werden kann.

Vielmehr mag dafür auch die Abnahme des venösen Rückstromes verantwortlich sein wie ROSS et al (51, 52) in einem Tierexperiment zeigen konnte, bei dem er unter Digitalis bei intaktem portalen Kreislauf eine Abnahme des venösen Rückstromes mit Blutspeicherung im Splanchnicusgebiet beobachtete und gleichzeitig einen vasokonstriktorischen Effekt demonstrieren konnte. Unsere eigenen Untersuchungen zeigen eine Abnahme des zentralvenösen Druckes zwischen der 2 und 4. Stunde. Vielleicht ist zu Beginn ein vasokonstriktorischer Effekt wirksam, so daß der ZVD deswegen auf gleicher Höhe bleibt und die folgende Abnahme eine Folge des positiv inotropen Effektes ist. Abschließend sei noch einmal der Verlauf der Digoxinspiegel im Vergleich zu dem der kardialen und der peripheren Wirkungen betrachtet, um die zeitliche Dissoziation zwischen kardialer und peripherer Wirkung, die unsere Untersuchungen bestätigt haben, deutlich zu machen. Der Digoxinplasmaspiegel zeigt den bekannten exponentiellen Verlauf mit den zu Beginn sehr hohen Plasmaspiegel im Bereich von 19-4 ng/ml, der steile Abfall innerhalb einer Stunde auf Werte um 4 ng/ml nach einer Stunde. Während dieser Stunde verteilt sich das Digoxin im gesamten Blutgefäßsystem. In dieser ersten Stunde sind folglich die peripheren Wirkungen, wie der Blutdruckanstieg und der Anstieg des Widerstandes zu erwarten, was sich ja auch bestätigt. Zwischen der 1. - 4. Stunde beginnt die langsame Elimination aus dem Blutgefäßsystem. Es beginnt sich ein Pseudoäquilibrium zwischen Blut und Gewebe einzustellen. Nach 4 Stunden sind im Plasma mit 1-2 ng/ml die therapeutischen Spiegel erreicht, die in etwa die Gewebskonzentration widerspiegeln. Die Gefäßwirkungen im Beginn bilden sich in gleichem Maße zurück. Dagegen beginnen andere Parameter, die

mehr als Ausdruck der Herzwirkung angesehen werden können, erst zu diesem Zeitpunkt signifikante Änderungen zu zeigen wie etwa die linksventrikuläre Austreibungszeit erst jetzt signifikant verkürzt ist und ebenso der zentralvenöse Druck erst jetzt abfällt. Am Ende der Meßdauer nach 5 - 6 Stunden kann die Gewebsverteilung des Digoxin als abgeschlossen angesehen werden. Die Plasmakonzentrationen sind nunmehr unter 1 ng/ml abgesunken und die nunmehr erfolgenden Änderungen nicht mehr durch sie bedingt sein. Vielmehr ist die Gewebskonzentration, vor allem die des Myokard dafür verantwortlich zu machen. So registrieren wir eine maximale Verkürzung der Systole einschließlich der linksventrikulären Austreibungszeit im Sinne der Zunahme der Kontraktilität. Gleichzeitig steigt zur Bestätigung dieser Annahme der arterielle Blutdruck und der periphere Widerstand nochmals an. Der negativ chronotrope Effekt und die Verlängerung der Diastole haben sich zurückgebildet. Eine quantitative Beziehung zwischen der Höhe der Digoxinspiegel und den jeweiligen Effekten konnte anhand der Korrelationskoeffizienten bis auf vereinzelte Werte nicht nachgewiesen werden.

E. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Studie wurde an 9 herzgesunden Patienten der Effekt einer akuten i.v. Gabe von 1mg Digoxin auf zentral hämodynamische Größen wie Herzzeitintervalle, Schlagvolumen, Herzminutenvolumen und Frequenz über 6 Stunden untersucht. Gleichzeitig wurde die Wirkung auf das Blutdruckverhalten untersucht. Hier wurden der arterielle und der venöse Druck betrachtet. Um Wirkungen auf das Gefäßsystem zu erfassen, wurden der gesamte periphere Widerstand und die Pulswellengeschwindigkeit berechnet. Vergleichend wurden nach 30 min , 1, 2 , 4 und 6 Stunden die erzielten Plasmadigoxinspiegel radioimmunologisch gemessen. Zu Beginn lagen diese, wie zu erwarten war, sehr hoch und fielen in der Folgezeit exponentiell ab, um nach 6 Stunden praktisch der Gewebskonzentration zu entsprechen. Es wurde versucht, die Wirkung mit der Höhe der jeweiligen Spiegel zu korrelieren, indem für die jeweils erzielten Effekte und die entsprechende Digoxinkonzentration die Korrelationskoeffizienten berechnet wurden. Hierbei wurde die Digoxinkonzentration nach der Trapezsummenformel als Fläche unter der Digoxinkurve berechnet. Ebenso wurde in einem zweiten Rechengang die Einteilung in drei Gruppen A, B und C berücksichtigt. Die Digoxingabe führte bereits nach 10 min nach der Applikation zur Zeit der höchsten Digoxinkonzentration zu einer signifikanten Verkürzung der Systole. Der maximale Effekt ist nach 6 Stunden d.h. nach erfolgter Gewebsverteilung erreicht. Zu diesem Zeitpunkt läßt sich eine gewisse Korrelation feststellen. Diese kann jedoch weder durch den unter Berücksichtigung der Trapezsummenformel berechneten Wert noch durch die nach Gruppen be-

berechneten Werte, die stark schwanken, bestätigt werden. Zwei Stunden nach Applikation des Glykosids kommt es ebenfalls zu einer Verkürzung der Austreibungszeit, die ihr Maximum auch nach 6 Stunden hat. Die Korrelationskoeffizienten sind nicht signifikant.

Die Diastole erfährt im Gegensatz zu diesen beiden Größen eine Verlängerung, die 30 min nach Digoxingabe ihr Maximum erreichte. Diese geht in der folgenden Zeit zurück und ist nach 6 Stunden nicht mehr nachweisbar. Es ergaben sich jedoch keine positiven Korrelationskoeffizienten. Lediglich der 4-Stunden-Wert zeigte eine Tendenz für eine positive Korrelation. Bei allen Patienten ist bereits nach 10 min eine deutliche Abnahme der Herzfrequenz sichtbar, die ihr Maximum auch nach 30 min hat und während der ersten drei Stunden erhalten bleibt. Auch hier ist keine quantitative Beziehung sichtbar, obwohl sich bei der Berechnung nach Gruppen vereinzelt positive Korrelationskoeffizienten berechnen lassen.

Die Änderungen des Schlagvolumens sind während der gesamten Meßdauer zu keinem Zeitpunkt signifikant, so daß auf eine Berechnung der Korrelationskoeffizienten verzichtet wurde. Das Herzminutenvolumen nimmt bereits nach 10 min ab und bleibt dies während der gesamten Meßdauer bis auf den 4-Stunden-Wert. Die Korrelationskoeffizienten haben alle negative Werte. Lediglich bei dem 6-Stunden-Wert der Gruppe A läßt sich eine positive Korrelation nachweisen.

Als nächstes wurde die Beeinflussung des Blutdruckverhaltens durch Digoxin untersucht. Hier zeigte sich ein initialer Blutdruckanstieg während der ersten Stunde. Während der folgenden 4 Stunden sind die

Druckschwankungen nicht mehr signifikant. Am Ende der Meßperiode erfolgt nochmals ein Anstieg, der den zu Beginn übertrifft. Hierbei zeigte sich teilweise eine positive Korrelation. Der mittlere arterielle Druck erhält sich wie der systolische. Es ergab sich auch hier eine gewisse positive Korrelation. Der zentral-venöse Druck erhält sich entgegengesetzt zu dem arteriellen Druckverhalten. Mit dem 1-Stunden-Wert begann die Abnahme, die während 3 Stunden anhält und nach 4 Stunden ihren Maximalwert hatte. Eine positive Korrelation ergab sich nicht. Um die Wirkung des Digoxin auf das Gefäßsystem zu untersuchen, wurden noch der periphere Widerstand und die Pulswellengeschwindigkeit berechnet. Der periphere Widerstand ist während der ganzen 6-Stunden Meßdauer erhöht. Die höchsten Werte waren sowohl zu Beginn als auch am Ende zu messen. Auch hier war lediglich vereinzelt eine positive Korrelation zu sehen. Die bereits erwähnte Pulswellengeschwindigkeit zeigte während der gesamten Meßdauer keine signifikante Änderung, so daß bei ihr auf eine Berechnung der Korrelationskoeffizienten verzichtet wurde.

Mit unseren Ergebnissen konnten wir die Untersuchungen anderer Forscherteams bestätigen. Die von uns angewandte Impedanzkardiographie hat sich dabei als praktikable Methode erwiesen. Es gelang uns nicht eine quantitative Beziehung zwischen Digoxinspiegel und Effekt nachzuweisen. Die vereinzelt positiven Korrelationskoeffizienten bedürften noch weiterer Bestätigung durch umfangreichere Untersuchungen.

Digoxinspiegel [ng/ml] und Fläche unter der Digoxinkurve

Pat.	30'	1h	2	4	6	Fläche unter der Digoxinkurve $\frac{\text{ng} \cdot \text{ml} \cdot \text{h}}{\text{h}}$
1	7,8	4,0	1,5	0,25	0,25	7,95
2	11	6,4	3,8	1,0	0,36	15,61
3	9,4	5	1,5	0,48	0,2	9,51
4	19	4	2,75	1,4	1,15	15,825
5	12,6	4	2,1	0,94	0,6	11,78
6	11	9,4	5,8	1,1	1,1	21,80
7	11,8	6,6	2,3	1,3	1,0	14,95
8	8	6,8	1,9	1,35	0,48	13,13
9	10	4,9	1,94	0,94	0,74	11,705
$\bar{X}$	11,18	5,68	2,62	0,97	0,65	13,58
$S_{\bar{x}}$	1,12	0,60	0,46	0,13	0,12	3,85

Systole S [m sec]

Pat.	0	10'	20'	30'	1h	2	3	4	6
1	373	366	359	353	347	351	354	369	358
2	374	367	369	367	365	349	347	359	338
3	372	364	372	358	363	343	341	352	331
4	416	409	413	410	399	391	377	369	373
5	355	348	349	350	348	346	336	339	333
6	400	400	406	417	411	402	402	403	396
7	422	417	421	427	420	400	401	407	400
8	400	401	400	405	400	395	399	395	387
9	427	415	412	413	411	402	404	389	395
$\bar{X}$	393	388	389	389	385	376	373	376	368
S_x	26	26	27	31	29	27	29	24	28
$S_{\bar{x}}$	3	3	3	3	3	3	3	2	3

Diastole D [m sec]

Pat.	0	10'	20'	30'	1h	2	3	4	6
1	284	325	299	318	329	335	359	367	376
2	376	421	458	450	448	406	394	383	345
3	443	491	579	527	508	475	486	547	450
4	496	630	624	636	623	685	567	525	425
5	525	563	612	606	601	648	517	514	557
6	361	457	502	551	515	539	536	505	475
7	726	851	923	952	899	815	804	818	820
8	616	728	758	806	810	802	804	775	708
9	702	756	742	812	807	791	854	647	616
$\bar{X}$	503	580	611	629	615	611	591	565	530
S_x	147	166	176	189	182	171	176	149	152
$S_{\bar{x}}$	15	17	18	20	19	18	19	16	16

Austreibungszeit [m sec]

Pat.	0	10'	20'	30'	1h	2	3	4	6
1	301	316	313	298	289	293	305	321	300
2	319	316	311	325	318	284	292	293	269
3	301	288	294	285	285	272	273	275	260
4	298	315	299	297	315	301	291	284	282
5	283	274	275	276	279	274	269	257	259
6	316	328	331	342	337	328	326	328	325
7	358	361	365	364	360	334	332	343	332
8	331	333	325	330	323	324	323	331	321
9	344	335	328	343	331	323	326	313	317
$\bar{X}$	317	318	316	318	315	304	304	305	296
S_x	24	26	26	30	27	24	23	29	29
$S_{\bar{x}}$	2,5	2,7	2,6	3,1	2,8	2,5	2,5	3,0	3,0

Frequenz F [S/min]

Pat.	0	10'	20'	30'	1h	2	3	4	6
1	91	87	91	89	89	87	84	81	82
2	80	76	72	73	74	79	81	81	88
3	74	70	63	68	69	73	72	67	77
4	66	58	58	57	59	56	64	67	75
5	68	66	62	63	63	60	70	70	67
6	79	70	66	62	65	64	64	66	69
7	52	47	45	43	45	49	50	49	49
8	59	53	52	49	50	50	50	51	55
9	53	51	52	49	49	50	48	58	59
$\bar{X}$	69	64	62	62	62	63	65	66	69
S_x	13	13	14	14	14	14	13	11	13
$S_{\bar{x}}$	4	4	5	5	5	5	4	4	4

Schlagvolumen V_s [cm³]

Pat.	0	10'	20'	30'	1h	2	3	4	6
1	74	71	76	68	74	85	83	89	85
2	70	73	75	75	77	64	69	72	64
3	112	95	104	102	118	99	101	122	89
4	108	106	102	100	109	103	93	81	70
5	117	103	109	107	112	111	110	96	103
6	65	63	70	75	77	78	66	67	67
7	125	123	137	146	148	115	113	127	127
8	120	109	126	126	130	130	130	138	121
9	115	126	122	122	110	114	112	96	98
$\bar{X}$	101	97	102	102	106	100	98	99	91
S_x	24	23	25	26	26	21	21	25	23
$S_{\bar{x}}$	8	8	8	9	8	7	7	8	7

Herzminutenvolumen HMV [cm³/min]

Pat.	0	10'	20'	30'	1h	2	3	4	6
1	6791	6138	6381	6102	6574	7430	6977	7259	6949
2	5628	5554	5462	5513	5651	5063	5602	5851	5639
3	8262	6664	6529	6893	8164	7242	7350	8144	6802
4	7125	6153	5933	5711	6405	5732	5945	5428	5286
5	7943	6774	6834	6728	7060	6706	7760	6766	6919
6	5105	4380	4645	4642	4986	4993	4254	4413	4601
7	6524	5821	6122	6340	6713	5697	5646	6221	6232
8	7112	5811	6529	6221	6443	6485	6480	7064	6604
9	6117	6477	6325	5959	5440	5731	5326	5561	5811
$\bar{X}$	6734	5975	6084	6012	6382	6120	6149	6301	6094
S_x	1024	724	670	677	946	889	1101	1129	819
$S_{\bar{x}}$	342	241	223	226	315	296	367	376	273

Systol. Druck P_s [mm Hg]

Pat.	0	10'	20'	30'	1h	2	3	4	6
1	194	211	229	223	203	215	228	229	228
2	120	120	116	118	122	122	124	130	130
3	135	146	136	134	134	130	136	137	138
4	144	146	146	144	141	139	136	130	148
5	116	133	127	128	130	121	125	128	140
6	112	116	119	126	129	113	114	111	111
7	116	133	128	141	137	131	123	127	128
8	130	135	140	140	140	134	140	136	136
9	122	132	128	137	139	133	130	126	148
$\bar{x}$	132	141	141	143	142	138	140	139	145
S_x	25	28	34	31	24	30	34	34	33
$S_{\bar{x}}$	3	3	4	4	3	4	4	4	4

Mittlerer art. Druck P_{art} [mm Hg]

Pat.	0	10'	20'	30'	1h	2	3	4	6
1	128	134	142	138	126	129	131	138	138
2	103	103	101	102	103	103	105	110	110
3	92	98	91	90	89	88	92	91	95
4	97	98	99	98	97	93	91	90	106
5	75	86	84	83	86	78	80	86	91
6	82	86	88	92	92	85	83	82	85
7	78	88	83	91	88	83	77	80	81
8	100	106	106	104	106	100	105	101	102
9	82	87	84	89	90	84	84	83	96
$\bar{X}$	93	100	98	99	97	97	94	96	100
S_x	17	16	19	16	13	16	17	19	17
$S_{\bar{x}}$	5	5	6	5	4	5	6	6	6

Art. diast. Druck P_d [mm Hg]

Pat.	0	10'	20'	30'	1h	2	3	4	6
1	94	96	99	95	87	86	83	93	92
2	90	90	90	90	88	88	90	94	88
3	71	74	68	68	66	67	70	68	73
4	74	74	76	75	75	71	69	70	85
5	55	63	62	60	64	57	58	65	67
6	66	70	73	75	74	72	67	68	72
7	58	66	60	66	63	58	54	56	57
8	78	84	80	76	80	75	78	74	76
9	62	64	62	65	65	59	61	61	70
$\bar{X}$	72	76	74	74	73	70	70	72	76
S_x	13	12	13	12	10	11	12	13	11
$S_{\bar{x}}$	2	1	2	1	1	1	1	1	1

Zentralvenöser Druck ZVD [mm Hg]

Pat.	0	10'	20'	30'	1h	2	3	4	6
1	12,3	11	12,9	11	11,6	9,7	6,7	9,5	12,3
2	9,2	8,2	8,2	8,2	8	6,9	7,7	7	7,7
3	7,7	10,9	9	9,2	5,4	6,1	6,6	7,2	9,7
4	11,5	11,2	11,1	11	9,9	9,2	7,4	6,5	5,5
5	4,8	5,6	5,3	4,7	6,2	4,2	5,6	4	4
6	4,5	4,5	4,5	4,6	4,3	4	3,3	4,4	4,3
7	6,2	6,9	5,3	6,2	4,6	3,8	3,6	3,4	3,9
8	5,6	5,8	5,9	5,4	5,1	4,6	3,7	4	3
9	6,9	6,6	5,6	6	5,7	4,7	5,1	3,1	4,3
$\bar{X}$	8	8	8	7	7	6	6	5	6
S_x	3	3	3	3	2	2	2	2	3
$S_{\bar{x}}$	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,3

Gesamter peripherer Widerstand TPR [dyn·sec cm⁻⁵ · 10⁻³]

Pat.	0	10'	20'	30'	1h	2	3	4	6
1	1503	1747	1784	1806	1529	1388	1506	1523	1586
2	1463	1482	1482	1481	1453	1621	1494	1497	1505
3	892	1175	1109	1042	868	974	999	891	1114
4	1091	1274	1338	1376	1207	1304	1229	1327	1600
5	710	951	918	928	908	884	765	972	1010
6	1208	1482	1441	1510	1413	1306	1450	1409	1398
7	874	1120	1015	1069	994	1107	1041	983	983
8	1065	1378	1224	1262	1250	1182	1246	1095	1196
9	977	987	990	1116	1235	1107	1188	1148	1261
$\bar{X}$	1087	1288	1256	1288	1206	1208	1213	1205	1295
S_x	266	260	282	281	240	224	250	240	238
$S_{\bar{x}}$	89	87	84	94	80	75	85	80	79

Pulswellengeschwindigkeit PG [m sec⁻¹]

Pat.	0	10'	20'	30'	1h	2	3	4	6
1	4,96	4,03	4,15	3,8	3,73	3,44	4,34	4,59	4,55
2	4,11	4,53	3,96	3,94	4,01	4,6	3,99	4,17	4,47
3	4,93	5,02	5,24	5,64	5,67	5,37	4,93	5,46	5,56
4	6,31	4,8	7,15	7,24	5,38	5,18	5,04	4,67	5,28
5	4,12	4,36	4,52	4,91	4,93	4,69	4,63	5,19	5,16
6	4,13	4,10	4,07	4,11	4,40	4,11	3,94	3,88	3,84
7	3,28	3,13	3,55	3,33	3,42	3,42	3,26	3,03	3,41
8	4,04	4,29	4,43	4,54	4,56	4,41	4,38	4,36	4,31
9	3,51	3,7	3,85	3,61	3,82	3,99	3,73	3,8	4,02
$\bar{X}$	4,4	4,2	4,6	4,6	4,4	4,4	4,3	4,4	4,5
S_x	0,9	0,6	1,1	1,2	0,8	0,7	0,6	0,7	0,7
$S_{\bar{x}}$	0,3	0,2	0,4	0,4	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2

G. LITERATUR

1. AHMED, S., G.E. LEVINSON, C.J. SCHWARTZ, P.O. ETTINGER: Systolic time intervals as measures of the contractile state of the left ventricular myocardium in man *Circulation* 46 , 559 , 1972
2. BAKER, L.E., W.V. JUDY, L.E. GEDDES, F.M. LANGLEY, D.W. HILL:
The measurement of cardiac output by means of electrical impedance.
Cardiovasc. Res. 9 , 135, 1971
3. BELLER, G.A., SMITH, T.W., ABELMAN, W.H., HABER, E., HOOD, W.B. JR: Digitalis intoxication:
A prospective clinical study with serum level correlations.
N.Engl.J.Med. 284 , 989, 1971
4. BELZ, G.F., G. RUDOFISKY, K. LOSSNITZER, G. WOLF, M. STAUCH: Plasmaspiegel und Elektrokardiogramm nach intravenöser Applikation von Proscillaridin und Digoxin
Z. Kardiol. 63 , 201, 1974
5. BRAUNWALD, E., R.D. BLOODWELL, L.I. GOLDBERG, A.G. MORROW: Studies on digitalis. IV. Observations in man on the effects of digitalis preparations on the contractility of the non failing heart and on total vascular resistance.
J. Clin. Invest. 40 , 52, 1961
6. BROOKER, G., JELIFFE, R.W.:
Serum cardiac glycoside assay based upon displacement of ³H-ouabain from Na-K-ATPase.
Circulation 45 , 20, 1972
7. BUTLER, V.P., CHEN, J.P.:
Digoxin-specific antibodies.
Proc. Nat. Sci. U.S.A. , 57 , 11, 1967

8. BUTLER, V.P.:
Assays of digitalis in the blood.
Progr.cardvasc.Dis. 14 ,571, 1972
9. CARLINER, N.H., GILBERT, C.A., PRUITT, A.W.,
GOLDBERG, L.I.: Effects of maintenance digoxin
therapy on systolic time intervals and serum
digoxin concentrations
Circulation 50 , 94, 1974
10. DENGLER, J.E., BODEM, G., WIRTH, K.:
Pharmakokinetische Untersuchungen mit ^3H -Digoxin
und ^3H -Lanatosid beim Menschen
Arzneim.Forsch. (Drug-Res.) 23 , 64, 1973
11. DOHERTY, J.E., PERKINS, W.H., MITCHELL, G.K.:
Triated digoxin studies in human subjects.
Arch.Intern.Med. 108, 531, 1961
12. DOHERTY, J.E. , PERKINS, W.H.:
Studies with triated digoxin in human subjects
after intravenous administration.
Am. Heart J. 63 , 528, 1962
13. DOHERTY, J.E., PERKINS, W.H. , WILSON, M.C.:
Studies with triated digoxin in renal failure.
Amer.J. Med. 37 , 536, 1964
14. DOHERTY, J.E. , PERKINS, W.H.:
Studies following intramuscular triated digoxin
in human subjects.
Amer.J. Cardiol. 15 , 170 , 1965
15. DOHERTY, J.E., PERKINS, W.H., FLANIGAN, W.J.:
The distribution and concentration of triated
digoxin in human subjects.
Arch. intern. Med. 66 , 116, 1967
16. ELIAKIM, M., SAPOZNIKOW, S., WEIMANN, J.:
Pulse wave velocity in healthy subjects and in
patients with various disease states.
Amer. Heart J. 82 , 448, 1971

17. EVERED, D.C., CHAPMAN, C.:
Plasma digoxin concentration and digoxin toxicity
in hospital patients.
Brit.Heart J. 33 , 540, 1970
18. GAUER, O.H., KRAMER, K., JUNG, R.:
Physiologie des Menschen.
Band 3 (Herz und Kreislauf) 347 ff, 363 ff
Urban u. Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1972
19. GREEFF, K.:
Bestimmungen des Blutspiegels von Digoxin,
Digitoxin und g-Strophanthin mit Hilfe radio-
immunologischer Methoden.
Herz/Kreisl. 6 Nr. 4, 145-149, 1974
20. GILFRICH, H.J. SCHÖLMERICH, P.:
Digitalisintoxikation.
Dtsch. Med. Wschr. 100 , 831, 1975
21. JAHRMÄRKER, H.:
Digitalistherapie
Beiträge zur Pharmakologie und Klinik
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1975 s.85
22. KARNEGIS, J.N., KUBICEK, W.G.:
Physiological correlations of the cardiac thoracic
impedance waveform.
Amer. Heart J. 79, 519, 1970
23. KUBICEK, W.G., PATTERSON, R.R., WITSOE, D.A.:
Impedance cardiography as a non invasive method
of monitoring cardiac function and other parameters
of the cardiovascular system.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 170 , 724, 1970
24. KUBICEK, W.G., KARNEGIS, J.N. PATTERSON, R.P.,
WITSOE, D.A. , MATTSON, R.H.:
Development and evaluation of an impedance cardiac
output system.
Aerospace Med. 37 , 1208, 1966

25. KUBICEK W.G., PATTERSON, R.P., WITSOE, D.A. et al:
The impedance cardiograph as a noninvasive means
to monitor cardiac functions.
N.A.S.A. Report No. NAS 9-4500, 1968
26. KUSCHINSKY, G. LÜLLMANN, H.:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1974, S. 46-56
27. LABABIDI, Z., M.D., EHMKE, D.A. M.D. PH.D. DURNIN,
R.E., M.D. et al:
The first derivative thoracic impedance cardiogram.
Circulation Vol. 41, 651, 1970
28. LANG, E., DURST, O.E., WEIKEL, A., DENKL P., KESSEL,
R. et al:
Die Impedanz-Kardiographie. Bedeutung der Methode
und ihre Grenzen.
Münch. med. Wschr. 116 , 1661, 1974
29. LARBIG, D., KOCHSIEK, K., SCHRADER, C.:
Klinische Aspekte der radioimmunologischen Bestimmung
der Serum-Digoxin-Konzentration.
Dtsch. med. Wschr. 97 , 139, 1972
30. LARBIG, D., KOCHSIEK, K.:
Zur radioimmunochemischen Bestimmung von Digoxin
und Digoxindrivaten.
Dtsch. med. Wschr. 97, 1310-1312, 1972
31. LEONARD, E., SARNOFF, S.J.:
Effect of aramine induced smooth muscle contraction
on length-tension diagrams of venous strips.
Circulation Res. 5, 169, 1957
32. LEVY, A.M. , M.D., , LEAMAN, D.M., M.D., HANSON,
J.S., M.D.: Effects of digoxin on systolic time
intervals of neonates and infants.
Circulation Vol. XLVI, 816, 1972

33. LINDENBAUM, J.:
Bioavailability of digoxin tablets.
Pharmac. Rev. 25, 229, 1973
34. LIST, F.W., RIGLER, B, KRAFT-KINZ, J.:
Verbesserung der Myocardfunktion von chirurgischen
Alterspatienten durch Einzeldosen von Beta-Methyl-
digoxin.
Med.Klin. 68 , 1082, 1973
35. LOEWENSTEIN, J.M.:
A method for measuring plasma digitalis glykosides.
Circulation 31, 228, 1965
36. LUKAS:
Symposion on Digitalis.
ed. by O. Storstein, Oslo: Gyldendal Norsk Forlag,
83, 1973
37. MARCUS, F.I., BURKHALTER, L., CUCCIA, G., PAVLOVICH, J.,
KAPADIA, G.G.:
Administration of triated digoxin with and without
a loading dose.
A metabolic study.
Circulation 34 , 865, 1966
38. MARCUS, F.I., KAPADIA, G.G., KAPADIA, G.J.:
The metabolism of digoxin in normal subjects.
J. Pharmacol. exp. Ther. 145 , 203, 1964
39. MARCUS, F.I., KAPADIA, G.G.:
Gastroenterology 47, 517, 1964
40. MEDZIHR ADISKY, F., NANDHASRI, P.S., KHANNA, U.:
Enzymatic determination of cardiac glykosides.
Biochem. Med. 5, 285, 1971
41. MASON, D.T., SPANN, J.F., ZELIS, R.:
Quantification of the contractile state of the
intact human heart.
Amer. J. Cardiol. 26 , 248, 1970

42. MASON, D.T., BRAUNWALD, E.:
Studies on digitalis.
IX. Effects of Quabain on the nonfailing human heart.
J. Clin. Invest. 42, 1105, 1963
43. MASON, D.T.:
Commentary. The cardiovascular effects of the
digitalis in normal man.
Cli. Pharmacol. Therap. 7, 1, 1966
44. MASON, D.T., BRAUNWALD, E.:
Studies on digitalis.
X. Effects of Quabain on forearm vascular resistance
and venous tone in normal subjects in patients in
heart failure.
J. Clin. Invest. 43, 532, 1964
45. MOE, G.K., FARAH, A.E. :
Digitalis and allied cardiac glykosides.
In: GOODMAN, L. GILMAN, A. :
The pharmacological basis of therapeutics.
IV. Edition, London 1970, The Macmillian Company,
s. 677-709
46. OJALA, K., KARJALAINEN, J., REISELL, P.:
Radioimmunoassay of digoxin.
Lancet 1, 150, 1972
47. PAWERA, B.:
Periphere und kardielle hämodynamische Wirkungen
einer akuten intravenösen Digoxingabe bei Herz-
gesunden (Dissertation)
Mainz 1977
48. REDFORS, A.:
Brit. Heart J. 34, 383, 1972
49. REUNING, R.H., SAMS, K.A., NOTARI, R.E.:
Role of pharmacokinetic in drug dosage adjustment.
I. Pharmacologic effect, kinetics and apparent
volume of distribution of digoxin.
J. Clin. Pharmacol. 13, 127, 1973

50. RODMAN, Th., CORCZYCA, C.A., PASTOR, B.H.:
The effect of digitalis on the cardiac output
of the normal heart at rest and during exercise.
Ann. Int. Med. 55, 620, 1961
51. ROSS, J.J., WALDHAUSEN, A., BRAUNWALD, E.:
Studies of digitalis.
I. Direct effects on peripheral vascular resistance.
J. Clin. Invest. 39, 937, 1960
52. ROSS, J., BRAUNWALD, E., WALDHAUSEN, J.A.:
Studies on digitalis.
II. Extracardiac effects on Venous return and
on the capacity of the peripheral vascular bed.
J. Clin. Invest. 39, 937, 1960
53. SCHAUMANN, W.:
Die Pharmakokinetik von Digitalis-Glykosiden
und ihre Bedeutung für die Therapie.
Therapiewoche 35, 2854, 1973
54. SCHAUMANN, W.:
Pharmakologische Aspekte bei der Beurteilung
von Herzglykosiden.
Rheinisches Ärzteblatt 7/8, 1974
55. SCHIEFFER, H., STERNITZKE, S., BETTE, L.:
Die Bestimmung des Herzzeitvolumens mit der
Impedanzkardiographie im Vergleich zu den
konventionellen Methoden in Ruhe und unter
pharmakologischer Belastung.
Z. Kardiol. 64, 431, 1975
56. SCHIMMER, W., WEGNER, G.:
Untersuchungen über die Pulswellengeschwindigkeit
in der Aorta bei jugendlichen Sportlern im Ver-
gleich zu Kontrollpersonen.
Z. Kreisl. Forsch. 6, 648, 1972
57. SCHRÖDER, G., MAMCRONA, E., VARNAUSKAS, E., WERCÜ, L.:
Hemodynamics durin rest and exercise before and
after prolonged digitalization in normal subjects.
Clin.Pharmacol. The. 3, 425, 1969

58. SHAPIRO, W., NARAHARA, K., RAUBERT, K.:
Relationship of plasmadigoxin and digoxin to
cardiac response following intravenous digitali-
zation in man.
Circulation 42, 1065, 1970
59. SIEGEL, J.H., FABIAN, M., LANKAU, C., LEVINE M.,
COLE, A. NAHMAD, M.:
Clinical and experimental use of thoracic impedance
plethysmography in quantifying myocardial contrac-
tility.
Surgery 67, 907 , 1970
60. SCHMIDEBERG, O.:
Grundriss der Arzneimittellehre.
Dr. Oswald Schmiedeberg
Leipzig 1888, 124-132
61. SMITH, T.W., BUTLER jr. V.P., HABER, E.:
Determination of therapeutic and toxic digoxin
concentration by radioimmunoassay.
New Engl. J. Med. 281, 1211, 1969
62. SMITH, J.J., BUSH, E., WIEDMEIER, V.T., TRISTANI,
F.E.: Applikation of impedance cardiography to
study of postural stress.
J. appl. Physiol. 29, 133, 1970
63. SMITH, T.W., BUTLER, V.P., HABER, E.:
Characterization of antibodies of high affinity
an spezifisch für the digitalis glykoside digoxin.
Biochemistry 9 , 331, 1970
64. SMITH, T.W., HABER, E.:
Digoxin intoxication: relationship of clinical
presentation to serum digoxin concentration.
J. Clin. Invest. 49 , 2377, 1970
65. SONNENBLICK, E.H., WILLIAMS, J.F., GLICK, G., MASON,
D.T., BRAUNWALD, E.:
Studies on digitalis.
XV. Effects of cardiac glykosides on myocardial
forcevelocity relation in the failing heart.
Circulation 34 , 532, 1966

66. STOLL, R.G., CHRISTENSEN, M.S., SAKMAR, E.,
WAGNER, J.G.:
The specificity of the digoxin radioimmunoassay
procedure.
Res. Com. Chem. Pathol Pharmacol. 4, 503, 1972
67. WAGNER, J.G., CHRISTENSEN, M., SHAKMAR, E.,
BLAIR, D., YARES, J.D., WILLIS, P.W., SEDMAN, A.J.,
STOLL, R.O.:
Equivalence lack in digoxin plasma levels.
JAMA 224, 199, 1973
68. WEISSLER, A.M., PEELER, W.H., ROEHLL Jr W.H.,
DURHAM, N.C.: Relationships between left ventricular
ejection time, stroke volume, and heart rate in
normal individuals and patients with cardiovascular
disease.
Amer. Heart J. 62, 367, 1961
69. WEISSLER, A.M., HARRIS, W.S., SCHOENFELD, C.D.:
Bedside technics for the evaluation of ventricular
function in man.
Amer. J. Cardiol. 23, 577, 1969
70. WEISSLER, A.M., HARRIS, W.S., SCHOENFELD, C.D.:
Systolic time intervals in heart failure in man.
Circulation 37, 149, 1968
71. WEZLER, K., BÖGER, A.:
Die Dynamik des arteriellen Systems.
Ergeb. Physiol 41, 292, 1939
72. WILLIAMS, M.H., ZOHMANN Jr. L.R., RATNER, A.C.:
Hemodynamic effects of cardiac glycosids on
normal subjects during rest and exercise.
J. appl. Physiol. 13, 417, 1958
73. WITHERING, W.:
An account of the foxglove and some of its use
with practical remarks on dropsy and other
diseases.
Birmingham, England, M. Swinney 1785
Abgedruckt in : Med. Classics, 2, 295, 1937

74. WIRTH, K., BODEM, G., DENGLER, H.H.:

Resorption, Ausscheidung und Stoffwechsel von
Digoxin und digoxinverwandten Glykosiden.

In: Aktuelle Digitalisprobleme. 2. Berliner
Arbeitstagung 1970

51 München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg ,1972

Lebenslauf

- 27.11.1952: Als älteste Tochter des Pfarrers Wolfgang Rieder und seiner Ehefrau Gudrun Rieder, geb. Weber in Dahn/Pfalz geboren.
- 1959 : Einschulung in die Volksschule in Erlendbrunn bei Pirmasens
- 1963 : Eintritt in das Altsprachliche Gymnasium Pirmasens
- 1971 : Abitur am Altsprachl. Gymnasium Pirmasens und zum Wintersemester Aufnahme des Medizinstudiums an der Universität Düsseldorf
- 1972 : Vorphysikum in Düsseldorf
- 1973 : Physikum in Düsseldorf
- 1974 : Seit Sommersemester Medizinstudium an den Kliniken der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
- 1974 : 1. Teil des Staatsexamens in Mainz
- 1976 : 2. Teil des Staatsexamens in Mainz
- 1976/77: Ab Oktober 1976 Absolvierung des Praktischen Jahres an der Universitätsklinik Mainz
- 1977 : Am 18. Okt. 1977 3. Teil des Staatsexamens in Mainz
- 1977 : Am 3. Nov. 1977 Approbation als Arzt
- 1978 : Ab 1.1.1978 Assistenzärztin an der Chirurg. Abtlg. des Städt. Krankenhauses Pirmasens
- 1979 : Am 2.3.79 Heirat mit Herrn Dr.med. Thomas von Moltke
- 1979 : Am 14.8.79 Geburt unseres Sohnes Dominique
- 1980 : Ab 1.7.80 als Stationsärztin an der Kurklinik "Hochstaden " , Bad Neuenahr

Ließem, d. 4.9.1980

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr.med. H.J. Gilfrich für die Überlassung des Themas und die Begutachtung der vorliegenden Arbeit. Außerdem sei ihm für seine tatkräftige Hilfe bei der Durchführung der Experimente und manche Anregung bei der Abfassung dieser Arbeit gedankt. Desweiteren danke ich Herrn Prof.Dr.med. G.G. Belz für die Begutachtung der Arbeit.

Mein Dank gilt ebenfalls Frau Kastner, die die Arbeit geschrieben hat, und Herrn Jakob Müller, der die Zeichnungen angefertigt hat.

